

Lek. Justyna Sejboth

**Prognostyczne znaczenie mleczanów w okresie okołoperacyjnym  
u pacjentów poddanych pomostowaniu naczyń wieńcowych  
z użyciem krążenia pozaustrojowego**

**ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

**PROMOTOR: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Gołba**

**Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach**

**Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach**

**Katowice 2018**

**Justyna Sejboth**

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Zakład Anestezjologii Klinicznej  
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
40-752 Katowice-Ligota, ul. Medyków 12  
jsejboth@sum.edu.pl

**Prof. dr hab. n. med. Ewa Kucewicz-Czech**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Nadzorem Kardiologicznym,  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca

**Prof. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej  
43-316 Bielsko-Biała, Al. Armii Krajowej 101

## SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów .....	7
Wykaz tabel .....	9
Wykaz rycin .....	10
<b><u>1. Wstęp</u></b> .....	11
<b>1.2. Ryzyko okołooperacyjne w kardiologii</b> .....	11
<b>1.2.1. Czynniki wpływające na wzrost wskaźnika EuroSCORE II</b> .....	11
<b>1.3. Znaczenie mleczanów</b> .....	13
<b>1.3.1. Historia odkrycia mleczanów</b> .....	13
<b>1.3.2. Glikoliza beztlenowa i cykl Krebsa</b> .....	13
<b>1.3.3. Cykl Corich</b> .....	15
<b>1.3.4. Przyczyny hiperlaktatemii</b> .....	15
<b><u>2. Założenie i cel pracy</u></b> .....	17
<b><u>3. Materiał i metodyka</u></b> .....	18
<b>3.1 Charakterystyka grupy badanej</b> .....	18
<b>3.2. Kryteria wyłączenia</b> .....	18
<b>3.3. Opis badanych punktów czasowych</b> .....	19
<b>3.4. Postępowanie anestezyjologiczne</b> .....	22
<b>3.4.1. Monitorowanie okołooperacyjne</b> .....	22
<b>3.4.2. Farmakoterapia okołooperacyjna</b> .....	23
<b>3.5. Metody statystyczne</b> .....	24
<b><u>4. Wyniki</u></b> .....	25
<b>4.1 Dane demograficzne</b> .....	25
<b>4.2. Czynniki wpływające na czas trwania hospitalizacji</b> .....	26
<b>4.2.1 Czynniki badane w dobie przed zabiegiem [T0]</b> .....	26

<b>4.2.2 Czynniki wyjściowe nie mające wpływu na czas hospitalizacji .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2.3. Parametry rejestrowane lub stwierdzane w okresie okołoperacyjnym .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2.3.1. Parametry pojedyncze rejestrowane lub stwierdzane w okresie okołoperacyjnym mające wpływ na CTH.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2.3.2. Parametry pojedyncze rejestrowane lub stwierdzane w okresie okołoperacyjnym nie mające wpływu na CTH.....</b>	<b>34</b>
<b>4.2.4. Parametry monitorowane w czasie zabiegu w punktach czasowych T1-T5.....</b>	<b>35</b>
<b>4.2.4.1. Parametry mające wpływ na długość HCT .....</b>	<b>35</b>
<b>4.2.4.2. Parametry nie mające wpływu na długość HCT .....</b>	<b>38</b>
<b>4.2.4.3. Analiza wieloczynnikowa predyktorów czasu trwania hospitalizacji .....</b>	<b>38</b>
<b>4.3. Parametry rejestrowane wpływające na wystąpienie MACE.....</b>	<b>39</b>
<b>4.3.1. Zależność wystąpienia MACE od wieku .....</b>	<b>40</b>
<b>4.3.2. Zależność wystąpienia MACE od objętości drenażu pooperacyjnego .....</b>	<b>41</b>
<b>4.3.3. Wpływ stężenia mleczanów na wystąpienie MACE.....</b>	<b>42</b>
<b><u>5. Dyskusja</u> .....</b>	<b>44</b>
<b><u>6. Wnioski</u>.....</b>	<b>52</b>
<b><u>7. Piśmiennictwo</u> .....</b>	<b>53</b>
<b><u>8. Streszczenie</u> .....</b>	<b>64</b>
<b><u>9. Abstract</u> .....</b>	<b>65</b>

## Wykaz skrótów

- ABP** – **arterial blood pressure** (ciśnienie tętnicze krwi )
- ABP S** - **arterial blood pressure systolic** (ciśnienie tętnicze krwi skurczowe)
- ABP D** - **arterial blood pressure diastolic** (ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe)
- ACT** – **activated clotting time** (Czas krzepnięcia po aktywacji)
- AKI** - **acute kidney injury** (ostre uszkodzenie nerek)
- ARDS** - **acute respiratory distress syndrome** (Zespół ostrej niewydolności oddechowej)
- BMI** - **body mass index** (wskaźnik masy ciała)
- CABG** – **coronary artery bypass graft** (pomost aortalno-wieńcowy)
- CCS** - **Canadian Cardiovascular Society** (Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne)
- CPB** - **Cardiopulmonary bypass** (krążenie pozaustrojowe)
- CTH** – **Czas trwania hospitalizacji**
- CVP** - **central venous pressure** (ośrodkowe ciśnienie żyłne)
- EACTS** - (**European Association Cardio-Thoracic Surgery**)
- EKG** – **Elektrokardiogram**
- EuroSCORE** - **European System for Cardiac Operative Risk Evaluation** (Europejski system oceny ryzyka operacji kardiochirurgicznych)
- GDT** - **Goal directed therapy** (Terapia skierowana na cel)
- GFR** - **Glomerular Filtration Rate** (wskaźnik przesączania kłębuszkowego)
- HB** - **hemoglobin** (hemoglobina)
- HCT**- **hematocrit** (hematokryt)
- HR** - **heart rate** (częstość akcji serca)
- IABP** - **intra-aortic balloon pump** (wewnątrzaoortalna kontrapulsacja balonowa)
- INR** - **International Normalized Ratio** (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)
- KKCz** – **Koncentrat Krwinek Czerwonych**
- KKP** – **Koncentrat Krwinek Płytkowych**
- KROK** – **Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych**
- LV EF**- **Left Ventricular Ejection Fraction** (frakcja wyrzutowa lewej komory)
- MACE** - **major adverse cardiac events** (poważne zdarzenia sercowe)
- MAP** – **mean arterial pressure** (średnie ciśnienie tętnicze krwi )

**NZK**- nagłe zatrzymanie krążenia

**OIOM**- Oddział Intensywnej Opieki Medycznej

**PC**- punkt czasowy

**PGDT – Perioperative Goal Directed Therapy** (okołooperacyjna terapia ukierunkowana na cel)

**Plt - platelets** (płytki krwi)

**PNN** – przewlekła niewydolność nerek

**POP** – Oddział Pooperacyjny

**RBC - red blood cells** (erytrocyty)

**Skala NYHA** – skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca. zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA – New York Heart Association)

**STS - Society of Thoracic Surgeons** (Towarzystwo Torakochirurgiczne)

**WBC- white blood cells** (leukocyty)

## **WYKAZ TABEL**

Tabela I. Dane demograficzne oraz choroby towarzyszące badanej grupy

Tabela II. A. Czas hospitalizacji w zależności od: A - płci i B - cukrzycy w wywiadzie.

Tabela III. Parametry wyjściowe określone w dobie przed zbiegiem (T0) pozostające bez wpływu na czas hospitalizacji.

Tabela IV. Parametry pojedyncze stwierdzane lub rejestrowane w okresie okołoperacyjnym nie mające wpływu na czas hospitalizacji.

Tabela V. Regresja wieloczynnikowa

Tabela VI. Współczynnik zmienności i odchylenie standardowe

Tabela VII. Wiek pacjenta. Wskaźnik Judena.

Tabela VIII. Wartości mleczanów w punkcie czasowym T4. Wskaźnik Judena.

## WYKAZ RYCIN

Rycina 1. Glikoliza beztlenowa

Rycina 2. Cykl Krebsa (cykl kwasu cytrynowego)

Rycina 3. Cykl Corich

Rycina 4. Graficzne przedstawienie punktów czasowych.

Rycina 5. Zależność czasu trwania hospitalizacji od wieku pacjentów

Rycina 6. Czas trwania hospitalizacji w zależności od występowania lub braku występowania nadciśnienia tętniczego

Rycina 7. Czas trwania hospitalizacji w zależności od stężenia troponiny T w dobie przed zabiegiem (T0)

Rycina 8. Konieczność zastosowania lub brak konieczności zastosowania IABP. Wpływ na czas hospitalizacji

Rycina 9. Konieczność zastosowania lub brak konieczności zastosowania adrenaliny i/lub Levonoru (noradrenaliny) na sali operacyjnej. Wpływ na czas hospitalizacji

Rycina 10. Konieczność zastosowania lub brak konieczności zastosowania adrenaliny i/lub Levonoru (noradrenaliny) na sali pooperacyjnej. Wpływ na czas hospitalizacji

Rycina 11. Diureza po operacji. Wpływ na czas hospitalizacji

Rycina 12. Zależność czasu hospitalizacji od stężenia mleczanów w punkcie czasowym T4

Rycina 13. Zależność czasu hospitalizacji od stężenia hemoglobiny w T1

Rycina 14. Zależność czasu hospitalizacji od częstości akcji serca w T3

Rycina 15. Analiza krzywej ROC dla wystąpienia MACE w zależności od wieku

Rycina 16. Analiza krzywej ROC dla wystąpienia MACE w zależności od objętości drenażu pooperacyjnego

Rycina 17. Wpływ stężenia mleczanów w punkcie czasowym T4 na wystąpienie MACE

Rycina 18. Analiza krzywej ROC dla najwyższego stężenia mleczanów w dobie zabiegu, czyli w punkcie czasowym T4



## 1. Wstęp

### 1.2. Ryzyko okołoperacyjne w kardiologii

Istnieją różne skale oceny ryzyka śmiertelności związanej z operacją kardiologiczną na świecie. Żaden z modeli nie jest doskonały. Znane są skale STS (Society of Thoracic Surgeons), additive EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) i logistic EuroSCORE. Niektóre skale zawyżają szacowaną śmiertelność u pacjentów wysokiego ryzyka, inne zaniżają. Obecnie powszechnie na świecie używa się skali EuroSCORE II, która została przedstawiona w 2011 roku w Lizbonie podczas konferencji EACTS (European Association Cardio-Thoracic Surgery).

Modele ryzyka operacyjnego związanego z zabiegiem kardiologicznym wykorzystuje się z dwóch głównych powodów. Po pierwsze pozwalają na prognozowanie śmiertelności związanej z operacją serca, co odgrywa ważną rolę w kwalifikacji pacjenta do zabiegu, pozwala uświadomić pacjentowi i jego rodzinie ryzyko operacji i uzyskać świadomą zgodę pacjenta na zabieg. Po drugie pozwalają na porównywanie wyników leczenia operacyjnego pomiędzy ośrodkami i ocenę jakości stosowanych procedur.

#### 1.2.1. Czynniki wpływające na wzrost wskaźnika EuroSCORE II

Na wartość wskaźnika EuroSCORE II mają wpływ:

- Głównie wiek. Im starszy pacjent tym wyższe ryzyko operacji. Nie można tego ryzyka jednak dokładnie oszacować u chorych powyżej 90 roku życia ponieważ w bazie danych EuroSCORE II jest zbyt mała liczba pacjentów w takim wieku.
- Upośledzenie czynności nerek wyliczane na podstawie klirensu kreatyniny wg wzoru Cockcrofta-Gaulta podzielono na: umiarkowane upośledzenie (50-85ml/min), ciężka niewydolność nerek (<50ml/min.) i pacjent dializowany niezależnie od stężenia kreatyniny we krwi.
- Zmiany w naczyniach tętniczych pozawieńcowych, jak: zamknięcie tętnicy szyjnej lub jej zwężenie >50%; poprzednie lub planowane zabiegi w tętnicach szyjnych, tętnicach kończyn czy aorcie brzusznej; amputacja.
- Upośledzenie poruszania się z przyczyn mięśniowo- szkieletowych czy neurologicznych.

- Przebyta operacja kardiochirurgiczna.
- Przewlekła choroba płuc wymagająca stosowania leków steroidowych lub rozszerzających oskrzela.
- Aktywne zapalenie wsierdzia wymagające antybiotykoterapii w czasie leczenia przedoperacyjnego.
- Krytyczny stan chorego przed zabiegiem, który może być wynikiem: częstoskurczu komorowego lub migotania komór, nagłego zatrzymania krążenia (NZK), przedoperacyjnego masażu pośredniego serca, przedoperacyjnej wentylacji mechanicznej, przedoperacyjnego stosowania leków inotropowych lub kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP intra-aortic balloon pump).
- Cukrzyca w trakcie insulinoaterapii.
- Niewydolność serca w czterostopniowej skali NYHA (New York Heart Association)
- Dławica piersiowa klasa IV w skali CCS- Canadian Cardiovascular Society (Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne) objawiająca się bólami dławicowymi spoczynkowymi lub podczas niewielkich wysiłków.
- Frakcja wyrzutowa lewej komory (LV EF- Left Ventricular Ejection Fraction): dobra >50%, umiarkowana 31-50%, niska 21-30% i bardzo niska <20%.
- Przebyty zawał mięśnia serca w ciągu ostatnich 90 dni.
- Nadciśnienie płucne klasyfikowane jako ciężkie przy wartościach skurczowego >55 mmHg oraz umiarkowane przy wartościach skurczowego 31-55 mmHg.
- Wybór trybu zabiegu od planowego przez pilny, nagły do ratującego życie
- Rodzaj zabiegu kardiochirurgicznego.

Wynik operacji kardiochirurgicznej zależy nie tylko od indywidualnego profilu ryzyka operacyjnego pacjenta, które można prognozować przed zabiegiem, ale także od zdarzeń śród- i pooperacyjnych trudnych do przewidzenia przed zabiegiem jak: czas krążenia pozaustrojowego w trakcie zabiegu kardiochirurgicznego, czas zaklemowania aorty, długość czasu wentylacji pooperacyjnej, objętość diurezy pooperacyjnej, konieczność retorakotomii, objętość drenażu pooperacyjnego, czy wiele innych zmiennych [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10].

### 1.3. Znaczenie mleczanów

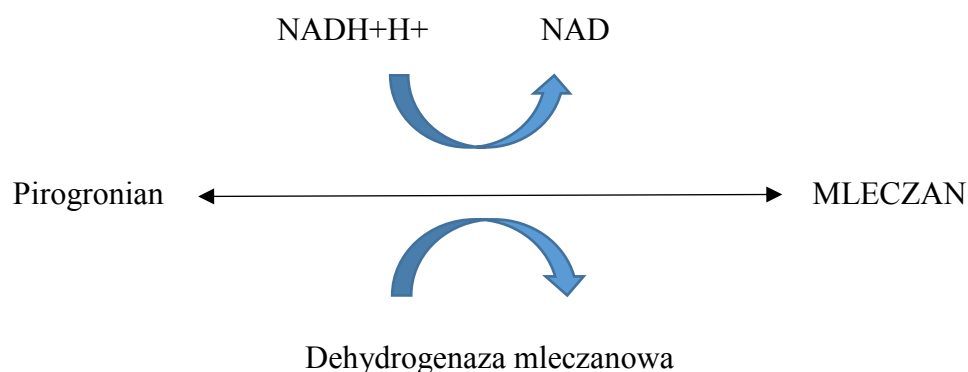
Zabiegi kardiochirurgiczne nadal są obarczone dużym ryzykiem powikłań pooperacyjnych, mimo stosowania nowoczesnych technik operacyjnych. Pacjenci kwalifikowani do zabiegów kardiochirurgicznych są coraz starsi i często obciążeni wieloma chorobami przewlekłymi. Nadal trwają poszukiwania wczesnych czynników predykcyjnych wystąpienia powikłań po operacjach kardiochirurgicznych. Zwrócono uwagę na oznaczenie stężenia mleczanów, które od lat są obiektem zainteresowania badaczy jako czynnika prognostycznego u pacjentów we wstrząsie, w tym we wstrząsie septycznym [11,12].

#### 1.3.1. Historia odkrycia mleczanów

W 1780 roku Szwedzki chemik Carl Wilhelm Scheele po raz pierwszy wyizolował kwas mlekowy w kwaśnym mleku. W 1808 roku również szwedzki chemik Jöns Jacob Berzelius odkrył, że w trakcie wysiłku fizycznego wytwarzany jest kwas mlekowy w mięśniach. W 1873 roku niemiecki chemik Johannes Wislicenus zauważył, że kwas mlekowy jest optycznie aktywny, czyli jest stereoizomerem [13,14]. Dziś wiemy, że w organizmie ludzkim występuje w formie L-mleczanu. Kwas mlekowy po uwolnieniu jonów wodorowych ( $H^+$ ) i połączeniu z  $Na^+$  i  $K^+$  tworzą związek chemiczny - sól kwasu mlekowego zwanej mleczanem. Stężenie tego właśnie związku jest oznaczane we krwi.

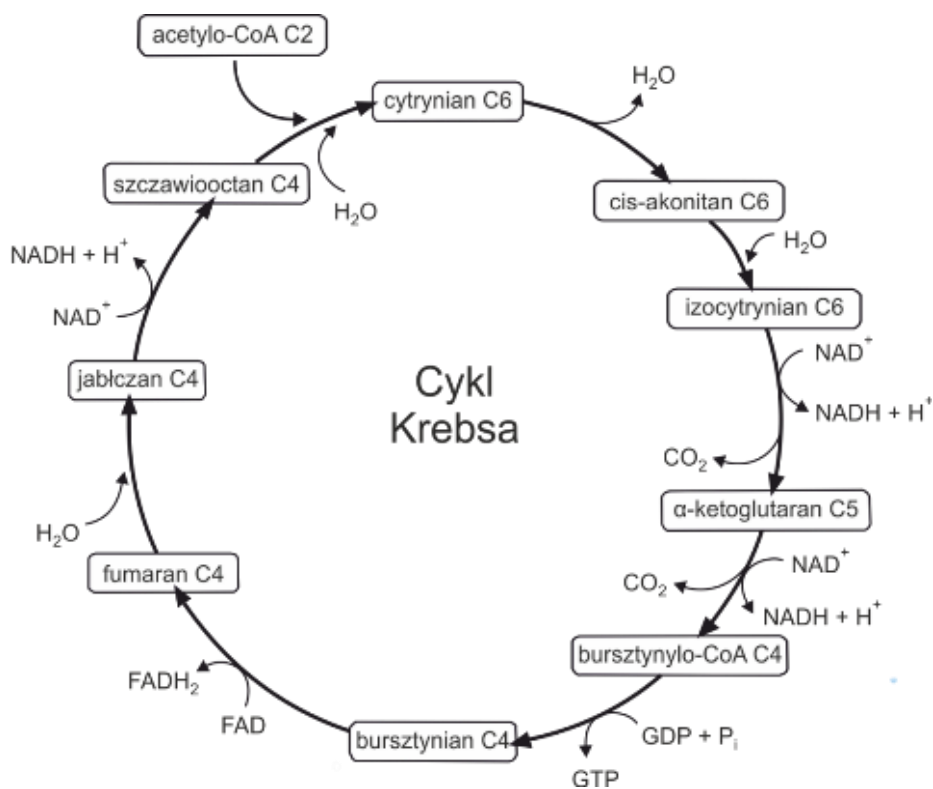
#### 1.3.2. Glikoliza beztlenowa i cykl Krebsa

Mleczany powstają w trakcie beztlenowej glikolizy z pirogronianu głównie w mięśniach szkieletowych i erytrocytach, Rycina 1.



Rycina 1. Glikoliza beztlenowa.

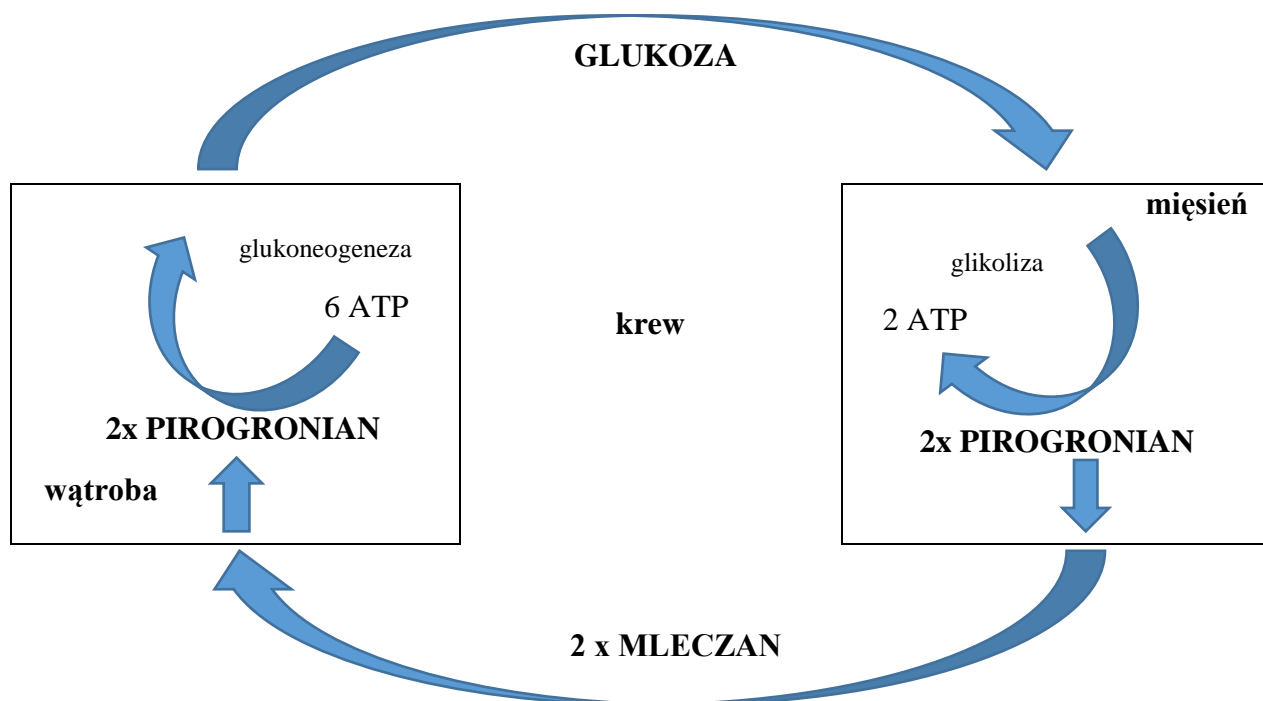
Dzięki temu procesowi może powstać ATP w warunkach beztlenowych. Nie jest to jednak tak wydajny proces jak tlenowy, ponieważ powstają tylko 2 cząsteczki ATP z jednej cząsteczki glukozy. W przypadku tlenowej przemiany glukozy w cyklu Krebsa (cykl kwasu cytrynowego) zachodzącego w macierzy mitochondrialnej powstaje 12 cząsteczek ATP, Rycina 2.



Rycina 2. Cykl Krebsa (cykl kwasu cytrynowego).

### 1.3.3. Cykl Corich

Mleczan jest ważnym substratem glukoneogenezy gdzie przekształca się w cyklu kwasu mlekowego głównie w wątrobie i nerkach (cykl Corich) w glukozę, która trafia do krwi i staje się ponownie dostępna dla komórek w celu uzyskania energii [15].



Rycina 3. Cykl Corich.

### 1.3.4. Przyczyny hiperlaktatemii

Produkcja i usuwanie mleczanów w warunkach fizjologicznych pozostaje w równowadze, a prawidłowe stężenie mleczanów w surowicy wynosi  $<2,2$  mmol/l.

Wysokie stężenie mleczanów zwykle wskazuje na hipoksję tkankową, ale może mieć również inną etiologię. Jeżeli przy wzroście stężenia mleczanów pH wynosi  $<7,35$  mówimy o kwasicy mleczanowej. Jest to rodzaj kwasicy metabolicznej spowodowanej nadmiernym wytwarzaniem mleczanów  $>5$  mmol/l z dużą luką anionową  $> 16$  mEq/l. Kwasicę mleczanową dzieli się na typ A i B.

**Kwasica mleczanowa typu A** (beztlenowa) nadmierne wytwarzanie mleczanów w wyniku glikolizy beztlenowej może być skutkiem niedotlenienia tkanek lub uszkodzeniem narządów bogatokomórkowych.

**Kwasica mleczanowa typu B** (tlenowa) może być spowodowana zaburzeniami metabolicznymi związanymi z usuwaniem mleczanów z krwi.

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej należą:

- Niewystarczającą dyfuzją tlenu przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową (niewydolność oddechowa, obrzęk płuc, stan zapalny)
- Hipoperfuzją (uraz, znaczna utrata krwi, wstrząs, sepsa, zespół małego rzutu, zawał mięśnia serca, niewydolność serca)
- Niedokrwistość znacznego stopnia
- Niewydolności wątroby i nerek
- Obecności nowotworu złośliwego np. białaczki
- Duże dawki leków: propofolu, salicylanów, metforminy, metanolu, etanolu
- Powikłania cukrzycy: nefropatia cukrzycowa, kwasica ketonowa
- Zatruciu tlenkiem węgla
- Niedobór fruktozo 1,6 bisfosfatazy,

Objawami kwasicy mleczanowej mogą być: osłabienie, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, majaczenie, śpiączka [15,16,17].

Podwyższone stężenie mleczanów w okresie okołoperacyjnym jest czynnikiem prognozującym rokowanie po zabiegach kardiochirurgicznych. Wykazano w wielu badaniach związek podwyższonego stężenia mleczanów ze wzrostem ilości powikłań pooperacyjnych, a co za tym idzie z wynikami leczenia, ryzykiem wystąpienia MACE -major adverse cardiac events (poważnych zdarzeń sercowych) oraz zwiększoną śmiertelnością [18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32].

## **2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY**

### **Założenia:**

Monitorowanie stężenia mleczanów u pacjentów poddanych operacjom pomostowania aortalno-wieńcowego z użyciem krążenia pozaustrojowego we wczesnym okresie pooperacyjnym.

### **Cel pracy :**

Celem pracy było określenie roli zmienności stężenia mleczanów w dobie zabiegu i pierwszej dobie po zabiegu jako czynnika prognostycznego dalszego przebiegu okresu pooperacyjnego u pacjentów o niskim ryzyku operacyjnym poddanych pomostowaniu wieńcowemu z użyciem krążenia pozaustrojowego. Dalszy przebieg pooperacyjny był określany długością hospitalizacji oraz wystąpieniem MACE.

### **3. MATERIAŁ I METODYKA**

Przedstawiona praca ma charakter retrospektywny, nierandomizowany. Zgodnie z informacją Komisji Bioetycznej (NN-6500-71/06) retrospektywna ocena wyników leczenia nie jest eksperymentem lekarskim w świetle Ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentysty i nie wymaga opinii Komisji Bioetycznej. Badania przeprowadzono w Oddziałach Kardiochirurgii Górnośląskiego Centrum Medycznego w Katowicach.

#### **3.1 Charakterystyka grupy badanej**

Do badania włączono 115 osób (w tym 35 kobiet) ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca, zakwalifikowanych do zbiegu pomostowania naczyń wieńcowych (CABG) z użyciem krążenia pozaustrojowego w trybie planowym zgodnie z następującymi kryteriami włączenia:

- Prawidłowa lub umiarkowanie upośledzona czynność lewej komory (wg Euroscore II)
- Tryb planowy zabiegu
- Stabilna choroba wieńcowa

#### **3.2. Kryteria wyłączenia:**

- stężenie mleczanów wyjściowo powyżej normy ( $> 2,2$  mmol/l)
- konieczność jednoczasowej chirurgii zastawkowej
- Pacjenci z wywiadem kardiochirurgicznym (reoperacja)
- Wiek  $< 40$  lat
- LVEF  $< 31\%$
- Niedokrwistość - wyjściowe stężenie hemoglobiny  $< 10$ g/dl
- Niewyrównana cukrzyca
- Choroba nowotworowa
- Wstrząs kardiogeny
- Konieczność zastosowania IABP lub wlewu amin presyjnych przed zabiegiem



### 3.3. Opis badanych punktów czasowych

U każdego chorego włączonego do badania analizowano wybrane parametry określone dla każdego okresu, w następujących punktach czasowych:

**T0-** dzień przed zabiegiem: HR-heart rate (częstość akcji serca), ABP-arterial blood pressure (ciśnienie tętnicze krwi), morfologia, elektrolity, stężenie troponiny T, kreatynina, stężenie glukozy, INR- International Normalized Ratio (międzynarodowy współczynnik znormalizowany), EF LV % - Ejection Fraction Left Ventricular (frakcja wyrzutowa lewej komory).

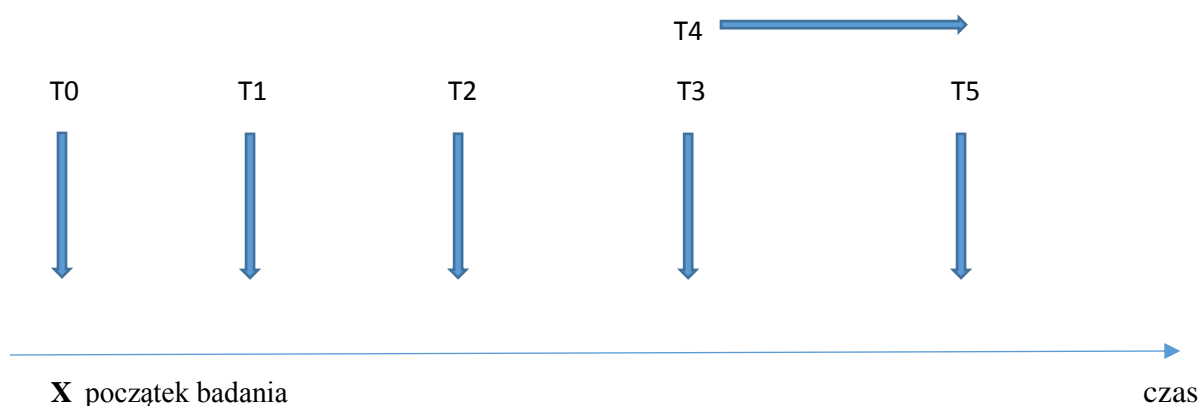
**T1-** przed indukcją znieczulenia: HR-heart rate (częstość akcji serca), ABP-arterial blood pressure (ciśnienie tętnicze krwi), gazometria krwi tętniczej (w tym: stężenie mleczanów, stężenie hemoglobiny, elektrolity, hematokryt, stężenie glukozy).

**T2-** w trakcie krążenia pozaustrojowego: gazometria krwi tętniczej (w tym: stężenie mleczanów, stężenie hemoglobiny, elektrolity, hematokryt, stężenie glukozy).

**T3-** po przyjęciu na Oddział Pooperacyjny: HR-heart rate (częstość akcji serca), ABP-arterial blood pressure (ciśnienie tętnicze krwi), CVP- central venous pressure (ośrodkowe ciśnienie żyłne), morfologia, kreatynina, INR, gazometria krwi tętniczej (w tym: stężenie mleczanów, stężenie hemoglobiny, elektrolity, hematokryt, stężenie glukozy).

**T4-** najwyższe stężenie mleczanów w zerowej dobie: HR-heart rate (częstość akcji serca), ABP-arterial blood pressure (ciśnienie tętnicze krwi), CVP- central venous pressure (ośrodkowe ciśnienie żyłne), gazometria krwi tętniczej (w tym: stężenie mleczanów, stężenie hemoglobiny, elektrolity, hematokryt, stężenie glukozy).

**T5-** w pierwszej dobie po zabiegu: HR-heart rate (częstość akcji serca), ABP-arterial blood pressure (ciśnienie tętnicze krwi), CVP- central venous pressure (ośrodkowe ciśnienie żyłne), morfologia, kreatynina, INR, troponina T, gazometria krwi tętniczej (w tym: stężenie mleczanów, stężenie hemoglobiny, elektrolity, hematokryt, stężenie glukozy).



Rycina 4. Graficzne przedstawienie punktów czasowych T0-T5.

T0 - dzień przed zabiegiem

T1 – w dniu zabiegu przed indukcją znieczulenia

T2 – w czasie krążenia pozaustrojowego (CPB- Cardiopulmonary bypass)

T3 – po przyjęciu na POP (oddział pooperacyjny) doba zerowa

T4 – najwyższe stężenie mleczanów w zerowej dobie po zabiegu od momentu przyjęcia na Oddział Pooperacyjny, czyli od punktu czasowego T3

T5 – pierwsza doba po zabiegu

W celu oceny stężenia mleczanów analizowano ich oznaczenia w punktach czasowych: T1, T2 i T3. W czasie pobytu na Oddziale Pooperacyjnym analizowanych było przynajmniej 5 pomiarów stężenia mleczanów. Najwyższe stężenie mleczanów w zerowej dobie stanowił punkt czasowy T4 i w tym punkcie analizowano pozostałe dane. W punkcie czasowym T5 zakończono obserwację ponieważ pacjenci w pierwszej dobie po zabiegu byli przekazywani planowo na OIOM, na którym kontrolne gazometrie krwi tętnicznej były badane w laboratorium szpitalnym, w którym aparat rutynowo nie oznaczał stężenia mleczanów.

Wstępnie przebadano zakwalifikowanych chorych pod względem jednorodności parametrów demograficznych badając: wiek, płeć, wzrost, wagę, BMI- body mass index

(wskaznik masy ciała), EF LV%, obecność: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności nerek.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli odnotowane także parametry opisujące zabieg: czas krążenia pozaustrojowego, czas zaklemowania aorty, czas znieczulenia, czas wentylacji mechanicznej po zabiegu, liczbę wykonanych zespołów, a także czas hospitalizacji po zabiegu.

### **3.4. Postępowanie anestezyjologiczne**

Wszyscy pacjenci byli przygotowywani, znieczulani i leczeni w okresie okołoperacyjnym w podobny sposób, według obowiązujących standardów. Znieczulenie wykonywali anestezjolodzy współpracujący z zespołami operacyjnymi klinik, w których przeprowadzano badania. Chorzy zaprzestawali przyjmowania leków antyagregacyjnych 7 dni przed przyjęciem do szpitala. Kontynuowano podawanie innych rutynowo przyjmowanych przez nich leków aż do dnia operacji, z wyjątkiem leków hipoglikemicznych. Chorych premedykowano doustnie, podając midazolam 7.5 mg (<60 kg m.c. lub > 70 r.ż.) i 15 mg (pozostali chorzy) drogą doustną, 30 min przed zabiegiem operacyjnym. Po przyjeździe na salę operacyjną kaniulowano żyłę powierzchowną na kończynie niedominującej, wenflonem o rozmiarze od 20G do 14G oraz rozpoczynano wlew krystaloidu 0.9% NaCl. W znieczuleniu miejscowym wprowadzano kaniulę o rozmiarze 20G do tętnicy promieniowej, dokonując ciągłego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi metodą bezpośrednią i pobierano pierwszą gazometrię przed indukcją znieczulenia. Po indukcji znieczulenia i intubacji chorego zakładano dostęp centralny przez żyłę szyjną wewnętrzną prawą za pomocą trójświatłowego cewnika metodą Seldingera. Zakładano cewnik do pęcherza moczowego, mierząc diurezę godzinową oraz dokonywano ciągłego pomiaru temperatury w przełyku, wprowadzonym tam uprzednio czujnikiem.

#### **3.4.1. Monitorowanie okołoperacyjne**

Standardowy schemat monitorowania obejmował bezpośredni pomiar ciśnienia tętniczego krwi (ABP), pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego (CVP), EKG (elektrokardiogram) pięcioprowadzeniowy z monitorowaniem odprowadzeń II i V5, saturację krwi tętniczej (pulsoksymetria), pomiar końcowo-wydechowego stężenia dwutlenku węgla (etCO<sub>2</sub>), pomiar stężenia tlenu (O<sub>2</sub>) oraz pomiar stężeń wziewnych środków anestetycznych w anestetycznym układzie oddechowym i ciągły pomiar parametrów wentylacyjnych. W trakcie zabiegu pobierano próbki krwi tętniczej w celu kontroli i utrzymania prawidłowych wartości gazometrii i hematokrytu, ze wskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych przy stężeniu hematokrytu <25% w czasie krążenia pozaustrojowego.

### 3.4.2. Farmakoterapia okołooperacyjna

Wybór technik anestetycznych zależał od preferencji anestezjologa wykonującego znieczulenie z uwzględnieniem aktualnego stanu ogólnego chorego.

Anestezjolodzy mieli do dyspozycji dożylnie leki anestetyczne stosowane rutynowo również w innych ośrodkach kardiochirurgicznych na całym świecie. Anestezjolog nadzorujący znieczulenie mógł dokonać wyboru pomiędzy najpopularniejszymi z nich: etomidatem (Hypnomidate) 0.2 mg/kg m.c. lub propofolem 1 - 1.5 mg/kg m.c. i.v.

Spośród leków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane stosowano najczęściej pankuronium (Pancuroium, Jelfa), atrakurium (Tracrium) lub cis-atrakurium (Nimbex).

Jako analgetyk opioidowy stosowano fentanyl (Fentanyl, WZF Polfa) 0,5-1mg.

W celu podtrzymania znieczulenia anestezjolodzy stosowali technikę całkowitej anestezji dożylniej, anestezji wziewnej lub kombinacji powyższych. W anestezji dożylniej stosowano wlew fentanylu z propofolem 5 – 8 mg/kg m.c./godz. lub midazolamem. W znieczuleniu wziewnym anestetykami były izofluran lub sewofluran.

Przed wejściem w krążenie pozaustrojowe podawano heparynę w dawce 3mg/kg m.c. w celu uzyskania ACT -activated clotting time (czas krzepnięcia po aktywacji) powyżej 480sekund. W czasie krążenia pozaustrojowego CPB stosowano typowy oksygenator membranowy z ciągłym przepływem krwi 2,4l/min/m<sup>2</sup> powierzchni ciała przy zachowaniu normotermii z użyciem standardowo podłączonych drenów. Działanie heparyny po wyjściu z krążenia pozaustrojowego było odwracane przez podanie protaminy w stosunku 1mg protaminy na 1 mg podanej wcześniej heparyny, tak aby ACT wynosiło poniżej 120 sekund.

Po zabiegu, pacjentów w stanie stabilnym, zaintubowanych, wentylowanych mechanicznie, niewybudzonych, pozostających na wlewie anestetyków dożylnych przewożono na oddział pooperacyjny celem dalszego leczenia. Po wygrzaniu do temperatury fizjologicznej, ustabilizowaniu układu krążenia i upewnieniu się, że nie występuje nadmierny drenaż mogący świadczyć o krwawieniu pooperacyjnym podejmowano decyzję o planowej ekstubacji.

U wszystkich badanych stosowano te same standardowe procedury i techniki chirurgiczne zabiegu operacyjnego. Skład zespołów operacyjnych był zmienny.

W trakcie zabiegu i podczas pobytu na oddziale pooperacyjnym u wszystkich chorych były stosowane standardowe leki i procedury leczenia stosowane w tutejszym ośrodku w postępowaniu okołooperacyjnym w zabiegach pomostowania naczyń wieńcowych.

### 3.5. Metody statystyczne

Wyniki przedstawiono w postaci średniej  $\pm$  SD lub w mediany (95% CI) w zależności potwierdzenia lub wykluczenia rozkładu normalnego danych. Stosowano test t Studenta bez i z poprawką Welcha oraz analizę regresji jednoczynnikową z następczym zastosowanie analizy regresji wielorakiej w przypadku określenia predyktorów czasu hospitalizacji. W przypadku analizy predyktorów wystąpienia MACE zastosowano analizę regresji logistycznej oraz analizę krzywej ROC. Zastosowano oprogramowanie MedCalc Statistical Software version 18.6 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018)

## 4. WYNIKI

### 4.1 Dane demograficzne

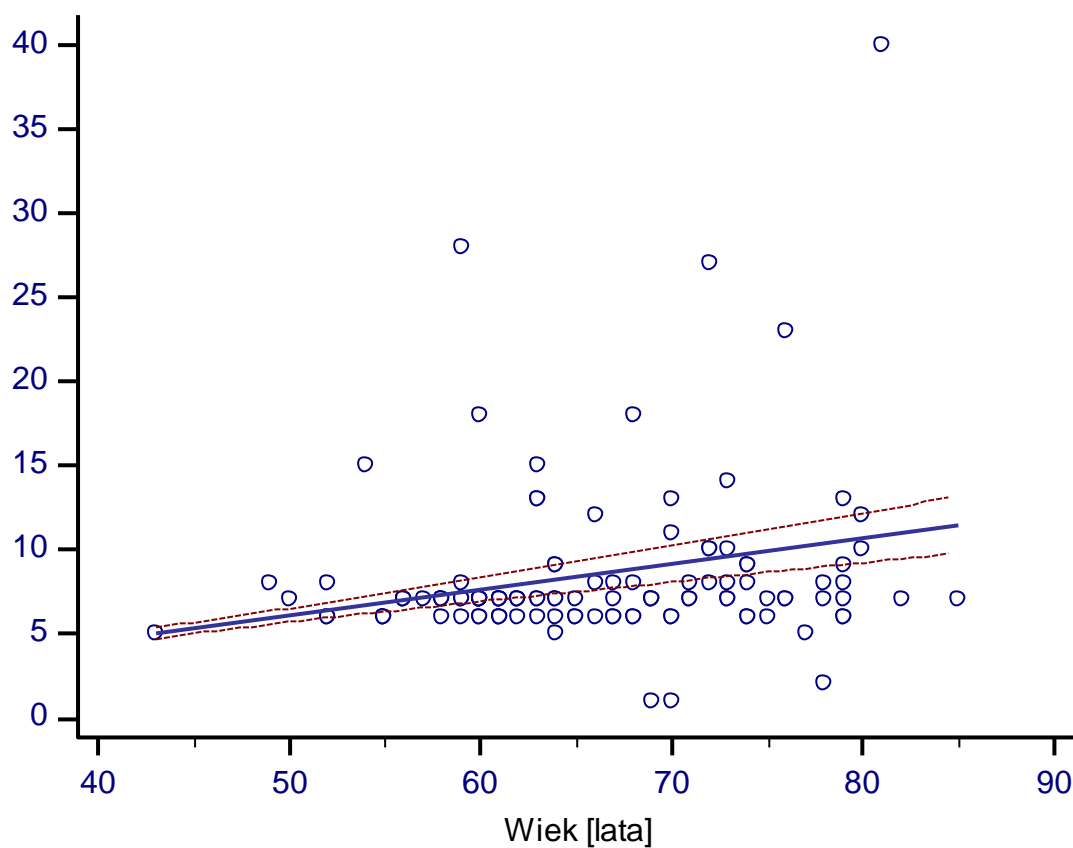
Do badania włączono 115 osób (35 kobiet i 80 mężczyzn) ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca, prawidłową lub umiarkowanie upośledzoną czynnością lewej komory (wg Euroscore II) zakwalifikowanych do zbiegu pomostowania naczyń wieńcowych (CABG) z życiem krążenia pozaustrojowego w trybie planowym.

Tabela I. Dane demograficzne oraz choroby towarzyszące badanej grupie.

<b>Zmienna</b>	<b>Wynik</b>
Liczba pacjentów (n)	115
Wiek	66,19 ± 8,31
Płeć (M) / (K)	80 (69,6%) / 35 (30,4%)
Body Mass Index (BMI)	28,5 ± 4,85
Fracja wyrzutowa lewej komory (EF %)	52,27 ± 8,81
Choroba nadciśnieniowa	96 (83,5%)
Cukrzyca	37 (32,2%)
Stężenie kreatyniny	9 (7,8%)

## 4.2. Czynniki wpływające na czas trwania hospitalizacji

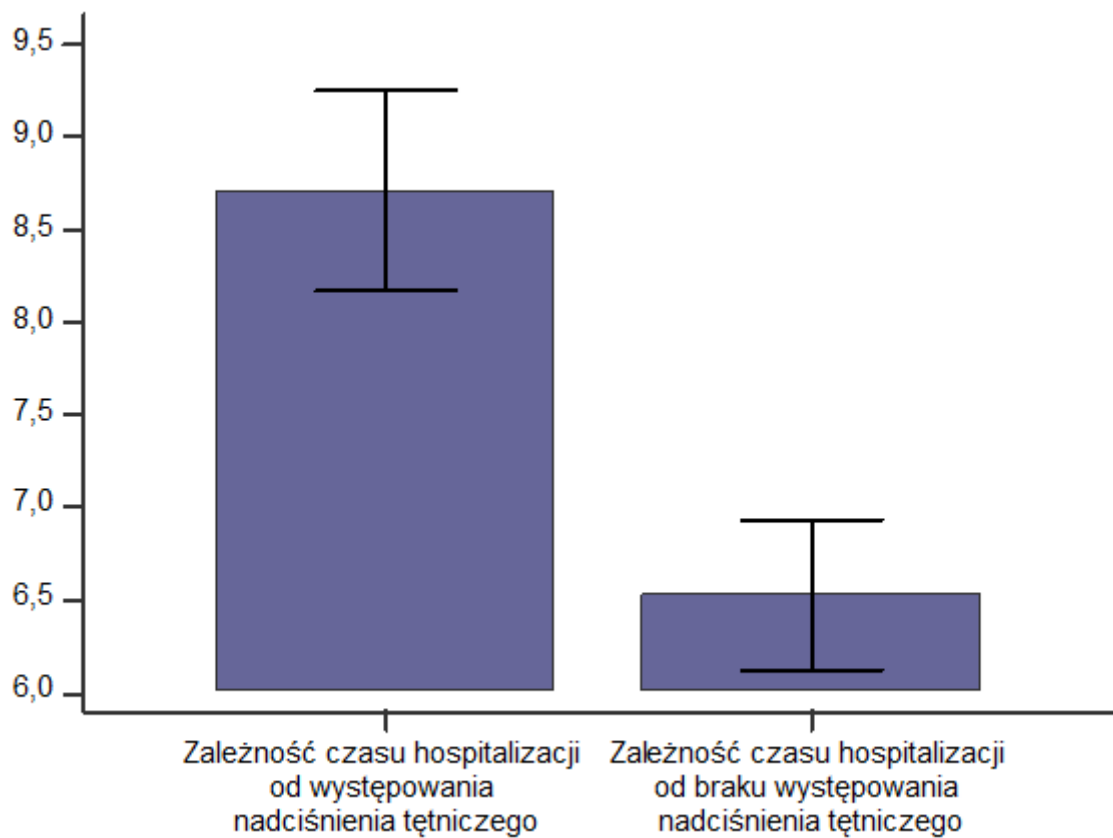
### 4.2.1 Czynniki badane w dobie przed zabiegiem [T0]



Rycina 5. Zależność czasu trwania hospitalizacji od wieku pacjentów.

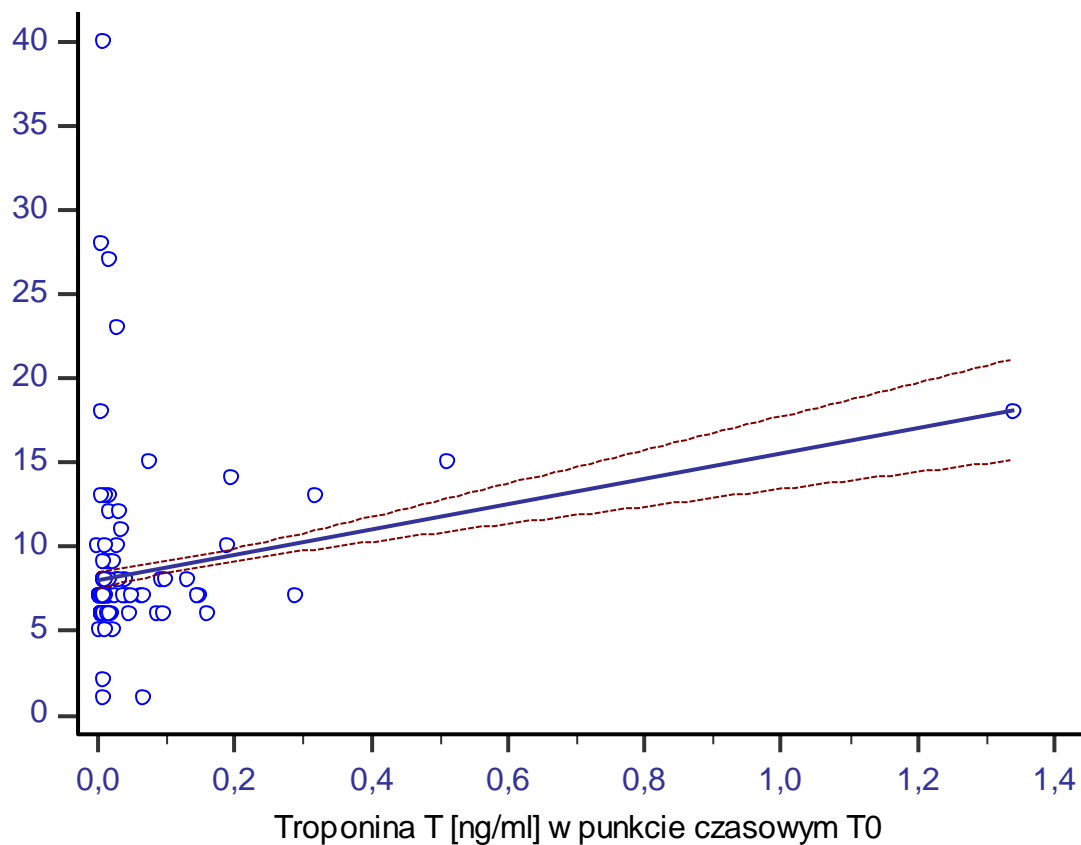
Stwierdzono zależność czasu trwania hospitalizacji (CTH) od wieku pacjentów,  $y = 1,587 + 0,154 x$ ,  $p < 0,001$ , Rycina 5.





Rycina 6. Czas trwania hospitalizacji w zależności od występowania lub braku występowania nadciśnienia tętniczego.

CTH był dłuższy u pacjentów z chorobą nadciśnieniową w wywiadzie w porównaniu do pacjentów bez nadciśnienia tętniczego, odpowiednio  $8,7 \pm 5,31$  i  $6,5 \pm 1,77$  dni,  $p=0,0018$ , Rycina 6.



Rycina 7. Czas trwania hospitalizacji w zależności od stężenia troponiny T w dobie przed zabiegiem (T0).

Stwierdzono wprost proporcjonalną zależność CTH od wyjściowego stężenia troponiny T,  $y = 7,987 + 7,580 x$ ;  $r = 0,49$ ;  $P < 0,001$ , Rycina 7.

#### 4.2.2 Czynniki wyjściowe nie mające wpływu na czas hospitalizacji

Płeć i występowanie cukrzycy nie miało wpływu na CTH (Tabela III). BMI, HR, EF, Hb, HCT, stężenie kreatyniny nie miało wpływu na CTH (Tabela IV).

Tabela II. A. Czas hospitalizacji w zależności od: A - płci i B - cukrzycy w wywiadzie.

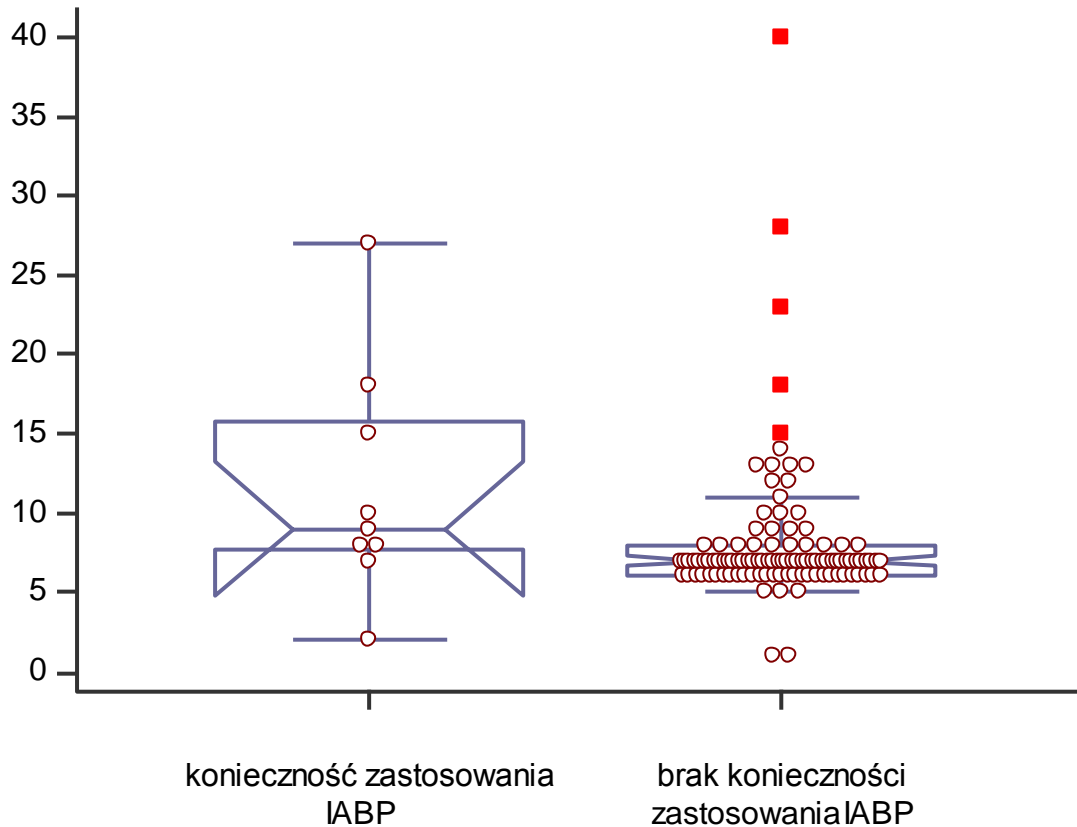
Czas hospitalizacji			
A	Mężczyzn (n=80) 7,0 (7,0-7,0)	Kobiet (n=35) 7,0 (7,0-8,0)	p=0,2388
B	Pacjenci z cukrzycą (n=37) 8,54 (6,90-10,18)±4,91	Pacjenci bez cukrzycy (n=78) 8,25 (7,12-9,38)±5,01	p=0,7758

Tabela III. Parametry wyjściowe określane w dobie przed zbiegiem (T0) pozostające bez wpływu na czas hospitalizacji.

Parametr	Współczynnik regresji	Błąd standardowy	p
BMI	0,034	0,068	P=0,6122
Częstość tętna/min	0,042	0,043	P=0,3306
Fracja wyrzutowa lewej komory (%)	-0,023	0,049	P=0,6420
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	0,042	0,043	P=0,3306
Hematokryt %	-0,014	0,091	P=0,8766
Stężenie kreatyniny	-0,113	0,35	P=0,7512

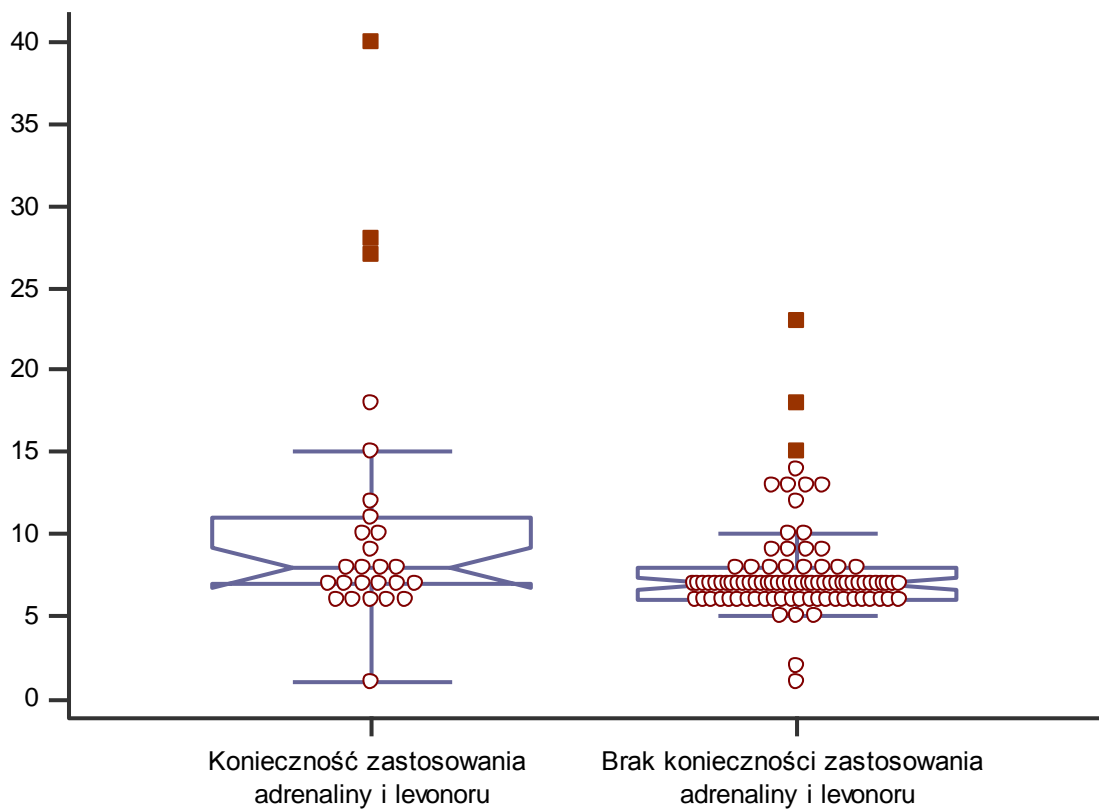
### 4.2.3. Parametry rejestrowane lub stwierdzone w okresie okołoperacyjnym

#### 4.2.3.1. Parametry pojedyncze rejestrowane lub stwierdzone w okresie okołoperacyjnym mające wpływ na CTH



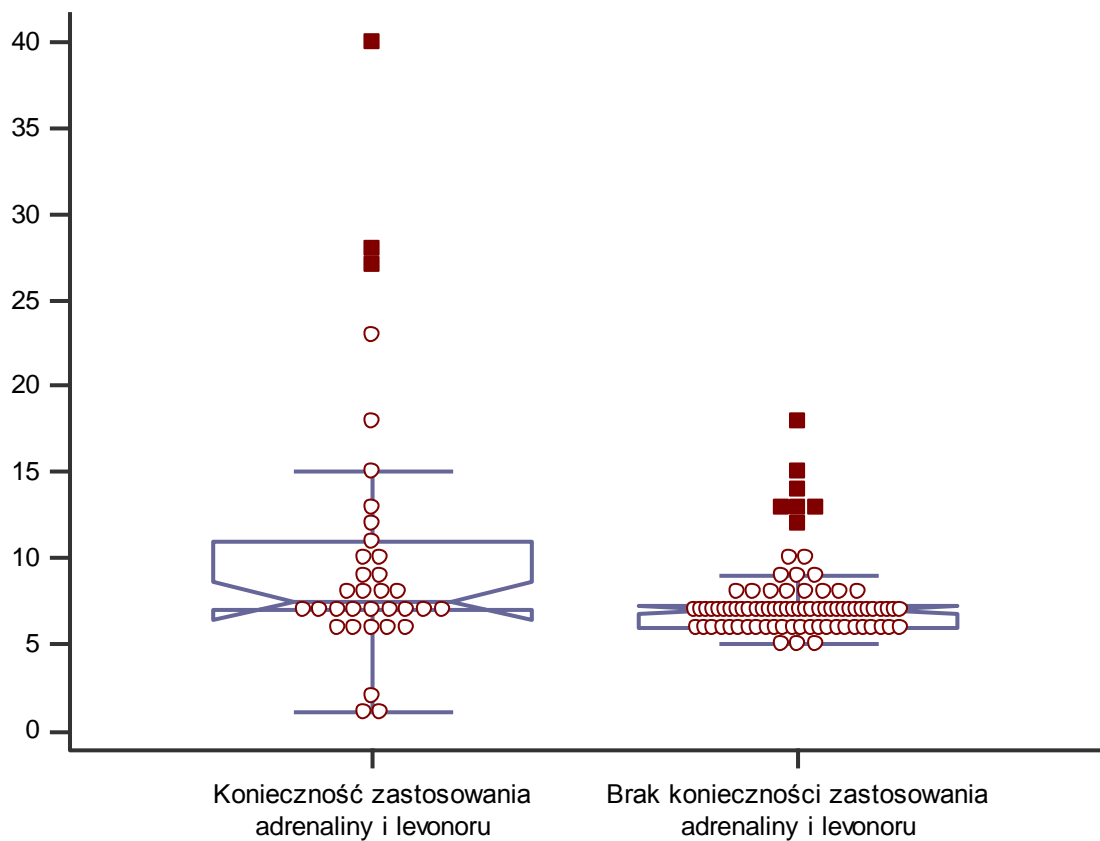
Rycina 8. Konieczność zastosowania lub brak konieczności zastosowania IABP. Wpływ na czas hospitalizacji.

Zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzortalnej (IABP- intra-aortic balloon pump) w sposób istotny przedłużało czas hospitalizacji  $p = 0,0135$ , Rycina 8.



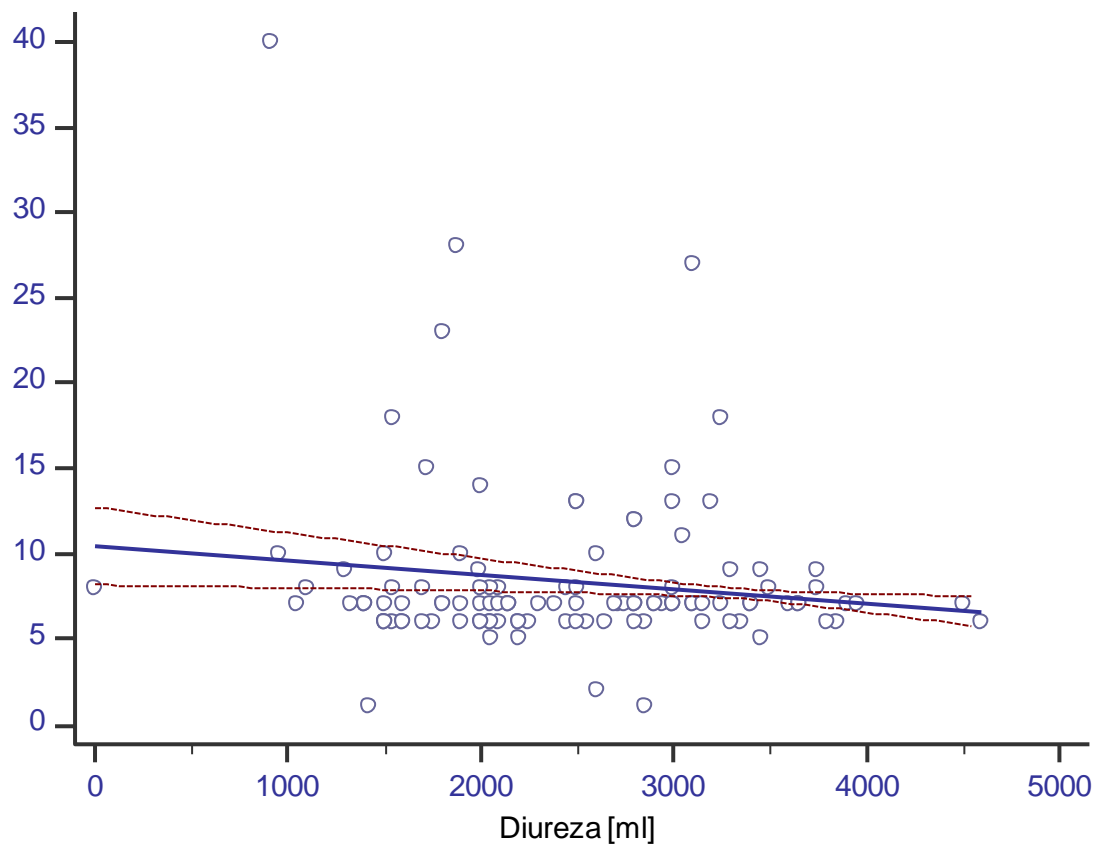
Rycina 9. Konieczność zastosowania lub brak konieczności zastosowania adrenaliny i/lub Levonoru (noradrenaliny) na sali operacyjnej. Wpływ na czas hospitalizacji.

Konieczność zastosowania adrenaliny i/lub Levonoru na sali operacyjnej w sposób istotny przedłużało czas hospitalizacji,  $p = 0,023$ , Rycina 9.



Rycina 10. Konieczność zastosowania lub brak konieczności zastosowania adrenaliny i/lub Levonoru (noradrenaliny) na sali pooperacyjnej. Wpływ na czas hospitalizacji.

Konieczność zastosowania adrenaliny i/lub Levonoru na sali pooperacyjnej wpłynęło istotnie na przedłużenie czasu hospitalizacji,  $p = 0,026$ . Rycina 10.



Rycina 11. Diureza po operacji. Wpływ na czas hospitalizacji.

Diureza miała istotny wpływ na czas hospitalizacji, Rycina 11. Większa diureza związana była z krótszym pobytem w szpitalu,  $y = 10,438 - 0,000834x$ ,  $r = 0,22$ ;  $p = 0,016$ .

#### 4.2.3.2. Parametry pojedyncze rejestrowane lub stwierdzone w okresie okołoperacyjnym nie mające wpływu na CTH

Parametr	Współczynnik regresji	Błąd standardowy	p
Czas krążenia	0,036	0,024	P=0,1426
Czas zaklemania	0,042	0,038	P=0,2739
Drenaż	0,0009	0,001	P=0,5729
Czas wentylacji	-0,044	0,125	P=0,7247

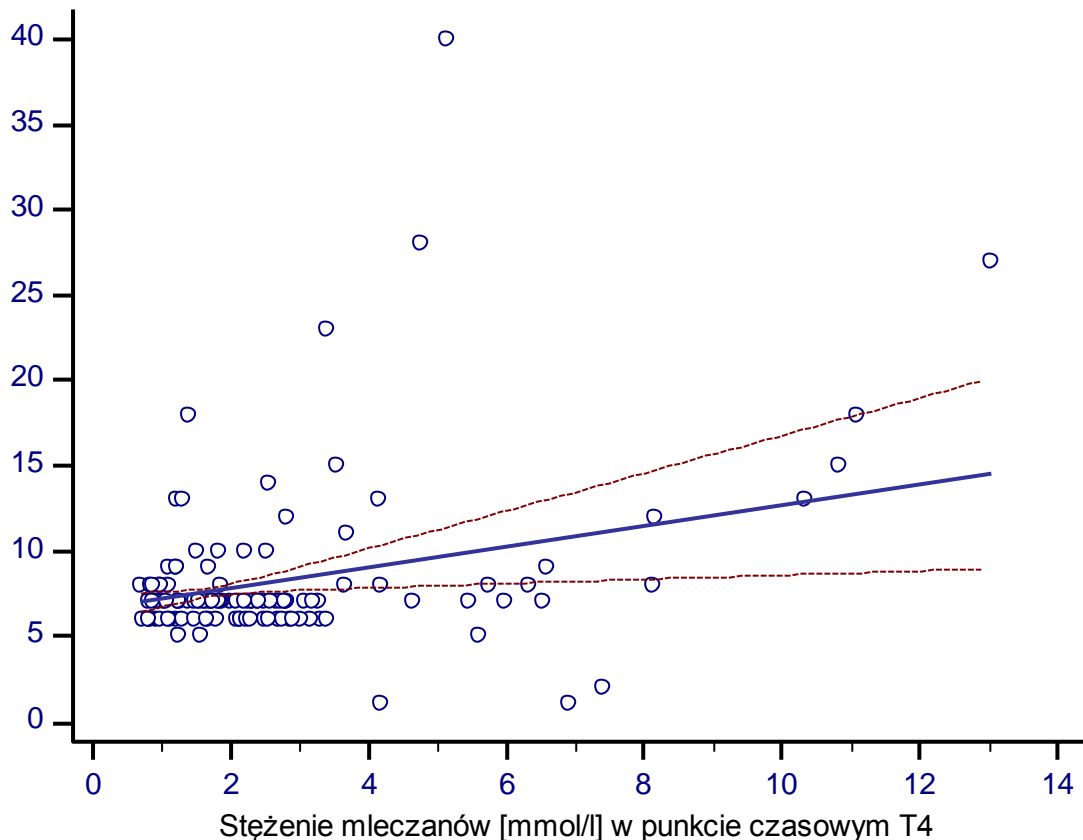
Tabela IV. Parametry pojedyncze stwierdzone lub rejestrowane w okresie okołoperacyjnym nie mające wpływu na czas hospitalizacji.



#### 4.2.4. Parametry monitorowane w czasie zabiegu w punktach czasowych T1-T5

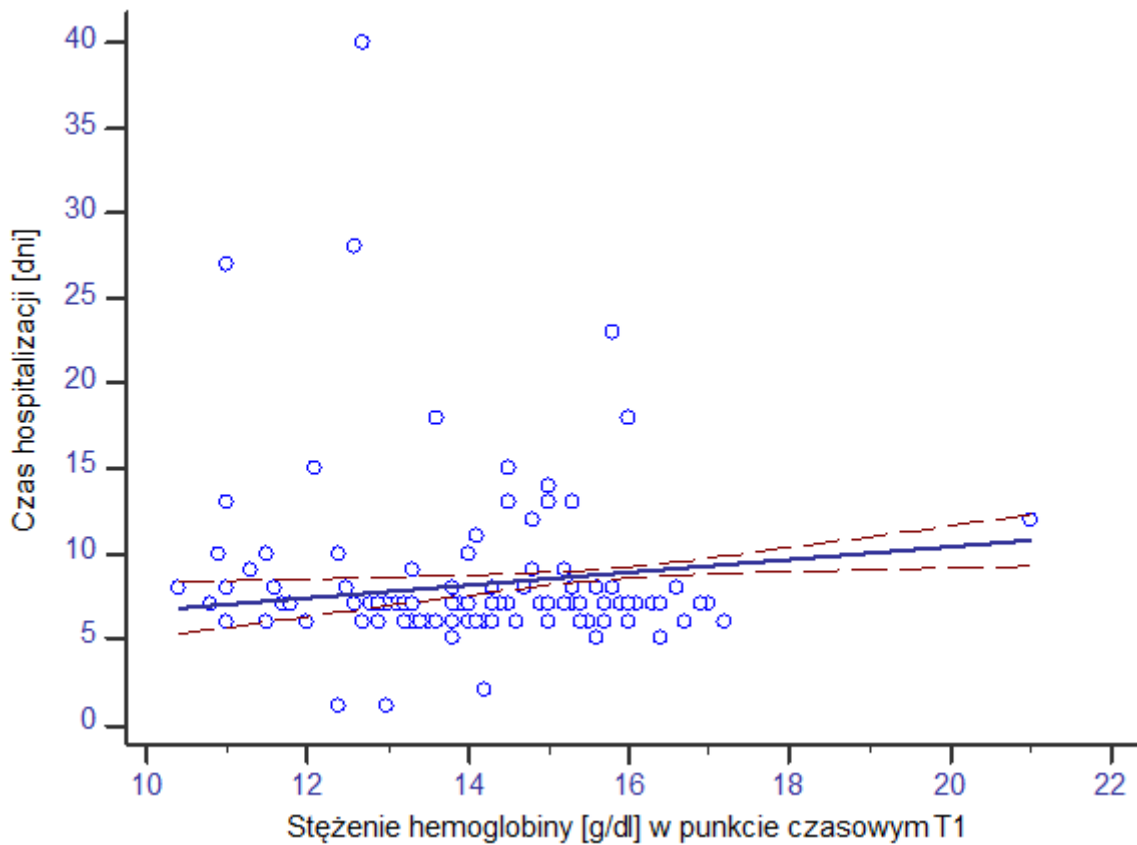
##### 4.2.4.1. Parametry mające wpływ na długość HCT

Ponieważ wieloczynnikowa regresja dla mleczanów w punktach czasowych: T1 2 3 4 5 miała wpływ na CTH wykonano jednoczynnikową regresję dla wszystkich T12345



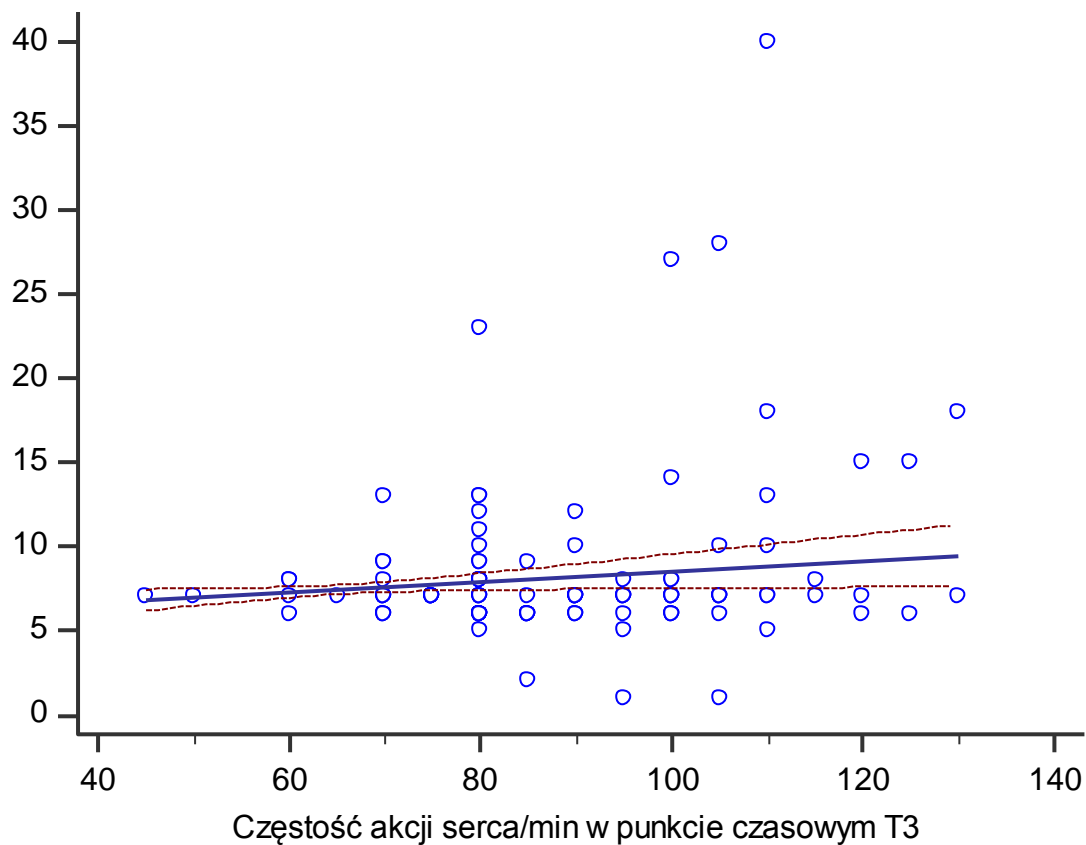
Rycina 12. Zależność czasu hospitalizacji od stężenia mleczanów w punkcie czasowym T4.

Stwierdzono wprost proporcjonalną zależność CTH od stężeń mleczanów mierzonych w poszczególnych punktach czasowych (PC) w dobie zabiegu i pierwszej dobie po zabiegu, Rycina 12.  $y = 6,552 + 0,614 x$ ,  $r = 0,23$ ;  $p = 0,015$ . Stężenie mleczanów w punkcie czasowym T4 jest w tej grupie niezależnym czynnikiem wpływającym na CTH  $p=0,004$ .



Rycina 13. Zależność czasu hospitalizacji od stężenia hemoglobiny w T1.

Ponieważ wieloczynnikowa regresja dla HB w T1 – T5 okazała się granicznie istotna (trend) wykonano jednoczynnikową regresję dla T1, T2, T3, T4, T5. Wyjściowe stężenie hemoglobiny w T1 miało wpływ na długość hospitalizacji, Ryc. 13.  $y = 2,919 + 0,373 x$ ,  $r = 0,24$ ;  $p = 0,010$ , Pozostałe wyniki z T2, T3, T4, T5, nie miały wpływu na CTH.



Rycina 14. Zależność czasu hospitalizacji od częstości akcji serca w T3.

Ponieważ wieloczynnikowa regresja dla HR\_T1 3 4 5 okazała się istotna wykonano jednoczynnikową regresję dla wszystkich T1 3 4 5

Stwierdzono wprost proporcjonalną zależność CTH od częstości rytmu serca w poszczególnych PC,  $p=0,0159$ . Częstość rytmu serca w PC T3 jest w badanej grupie niezależnym czynnikiem wpływającym na CTH  $p=0,015$ . Rycina 14.  $y = 5,402 + 0,0311 x$ ,  $r = 0,20$ ;  $p = 0,031$

Pomiary w pozostałych punktach pomiarowych T1,T2,T4,T nie miały wpływu na CTH.

#### 4.2.4.2. Parametry nie mające wpływu na długość HCT

Nie stwierdzono zależności zmienności CTH od wartości hematokrytu, ośrodkowego ciśnienia żylnego, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w poszczególnych PC.

Ponieważ wieloczynnikowa regresja dla CVP i reszty w/w w\_T1 2 3 4 5 nie miała wpływu na CTH nie wykonano jednoczynnikowych regresji.

#### 4.2.4.3. Analiza wieloczynnikowa predyktorów czasu trwania hospitalizacji

Analizie wieloczynnikowej poddano 9 parametrów - tabela V, dla których w analizach jednoczynnikowych wykazano wpływ na czas trwania hospitalizacji. Wykazano, że wartość najwyższego stężenia mleczanów w dobie zabiegu – doba „0” - punkt T4 obserwacji, jest jedynym niezależnym predyktorem czasu trwania hospitalizacji, współczynnik regresji -0,4613, błąd standardowy, 0,2487,  $p < 0,066$ .

Tabela V. Regresja wieloczynnikowa.

<b>Czynnik</b>
Stężenie mleczanów w punkcie czasowym T4
Konieczność zastosowania adrenaliny i noradrenaliny na sali pooperacyjnej
Konieczność zastosowania adrenaliny i noradrenaliny na sali operacyjnej
Występowanie nadciśnienia tętniczego
Konieczność zastosowania kontrapulsacji wewnątrzortalnej
wiek
diureza
Stężenie troponiny T przed zabiegiem w punkcie czasowym T0
Częstość akcji serca przy przyjęciu na salę pooperacyjną w punkcie czasowym T3

### 4.3. Parametry rejestrowane wpływające na wystąpienie MACE

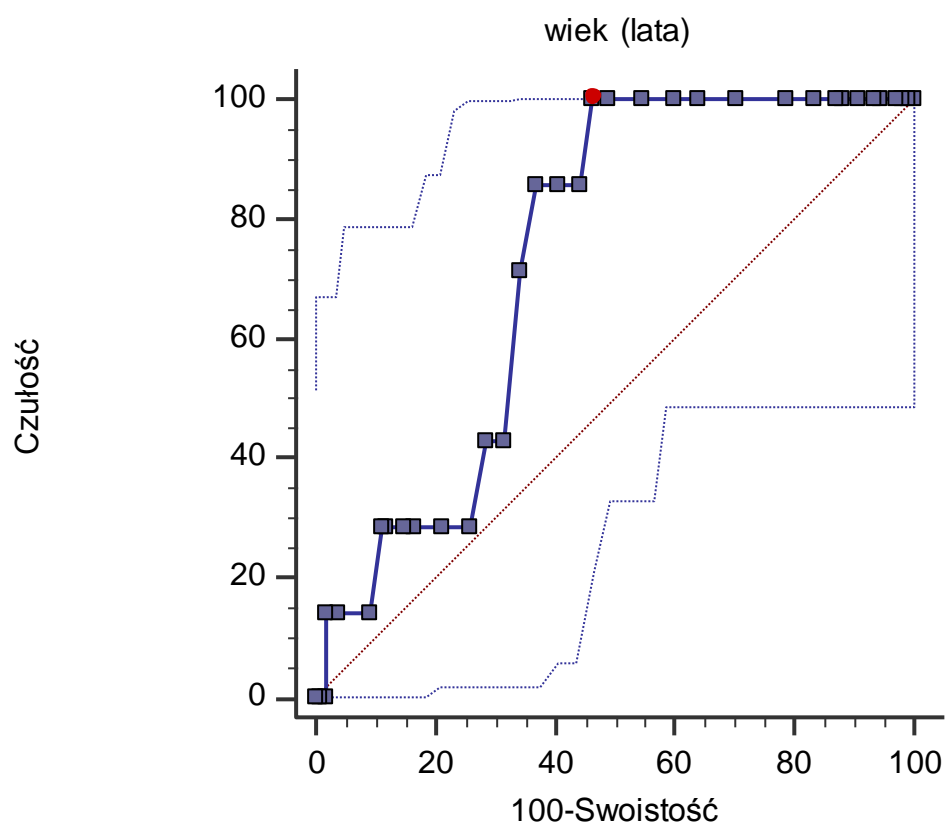
MACE zdefiniowano jako wystąpienie co najmniej jednego z: zgon, udar, reterakotomia, nagłe zatrzymanie krążenia oraz konieczność dializoterapii. Analizie możliwego wpływu na wystąpienie MACE poddano: wiek, płeć, BMI, wyjściowe stężenie: troponiny, hemoglobiny, kreatyniny; hematokryt, EF LV%, występowanie: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego; konieczność zastosowania: adrenaliny i/lub lewonoru na sali operacyjnej i/lub pooperacyjnej, IABP; czas zaklemowania aorty, czas krążenia, czas wentylacji pooperacyjnej, objętość diurezy pooperacyjnej; w punkcie czasowym T4: stężenie mleczanów, stężenie hemoglobiny, hematokryt, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi.

Stwierdzono, że większe stężenie mleczanów w punkcie czasowym T4, wiek pacjenta i większy drenaż pooperacyjny mają wpływ na ryzyko wystąpienia MACE. Dane przedstawiono w tabeli nr. VIII

Tabela VI. Współczynnik zmienności i odchylenie standardowe.

<b>Zmienna</b>	<b>Współczynnik zmienności</b>	<b>Odchylenie standardowe</b>	<b>P</b>
Wiek	0,19844	0,095518	0,0378
Drenaż	0,0018810	0,00085160	0,0272
Mleczały T4	0,66807	0,22466	0,0029

### 4.3.1. Zależność wystąpienia MACE od wieku



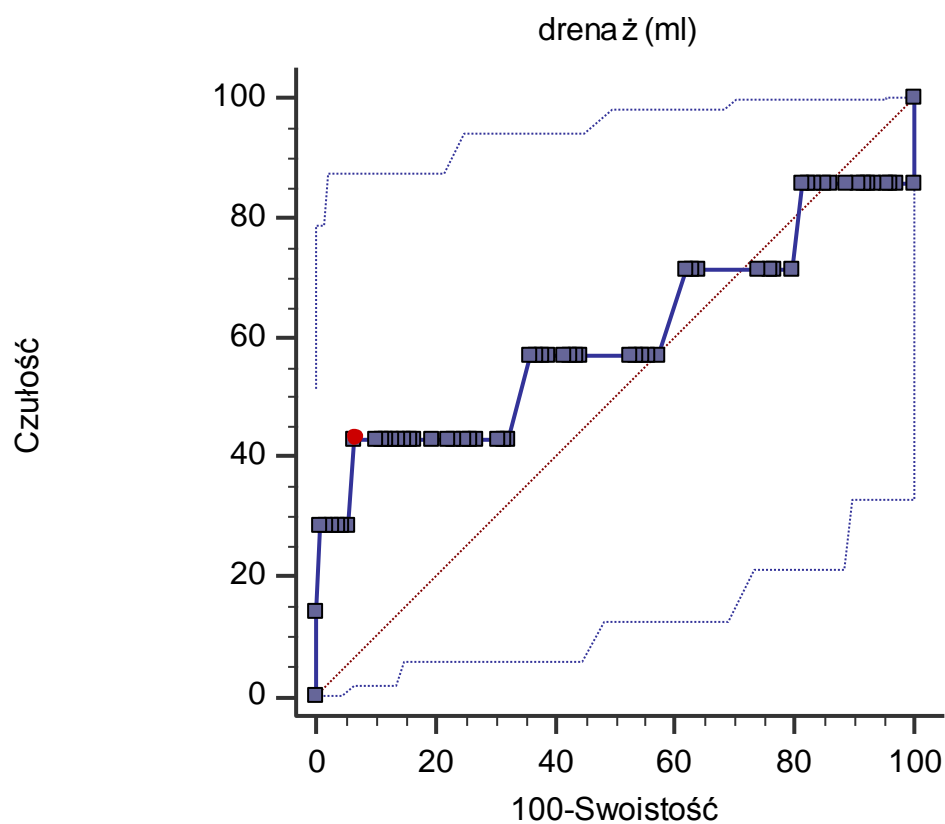
Rycina 15. Analiza krzywej ROC dla wystąpienia MACE w zależności od wieku.

Tabela VII. Wiek pacjenta. Wskaźnik Judena.

Youden index J	<b>0,5370</b>
Punkt odcięcia	<b>&gt;65</b>
Czułość	<b>100,00</b>
Swoistość	<b>53,70</b>

U pacjentów powyżej 65r. życia można się spodziewać znaczącego wzrostu ryzyka wystąpienia MACE.

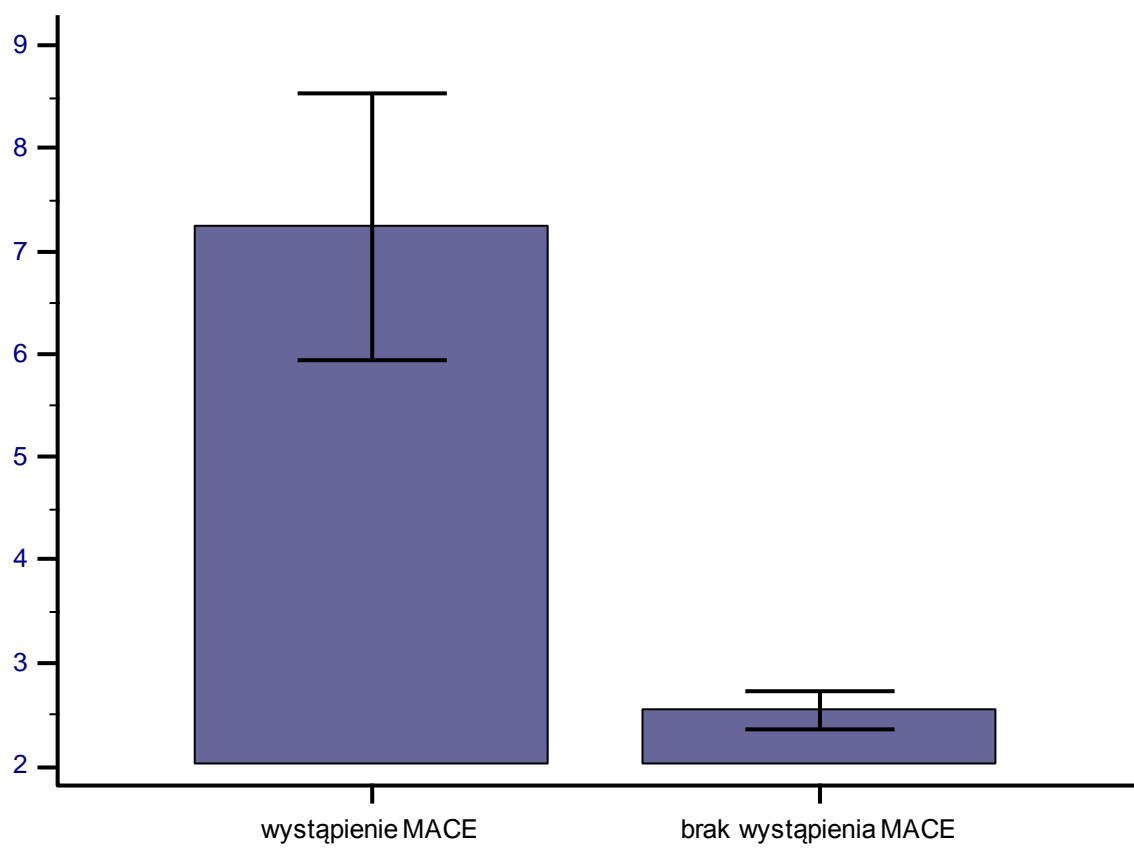
### 4.3.2. Zależność wystąpienia MACE od objętości drenażu pooperacyjnego



Rycina 16. Analiza krzywej ROC dla wystąpienia MACE w zależności od objętości drenażu pooperacyjnego.

Drenaż pooperacyjny powyżej 950ml zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia MACE.

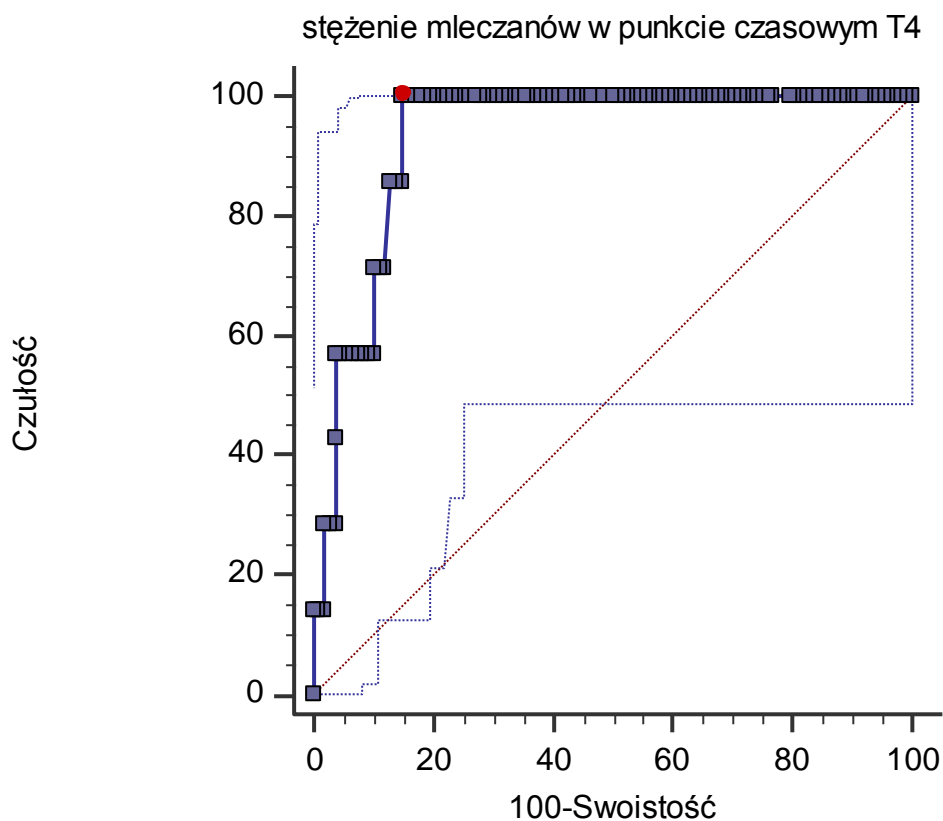
### 4.3.3. Wpływ stężenia mleczanów na wystąpienie MACE



Rycina 17. Wpływ stężenia mleczanów w punkcie czasowym T4 na wystąpienie MACE.

Zwiększone stężenie mleczanów w punkcie czasowym T4 wpływa na wystąpienie MACE.





Rycina 18. Analiza krzywej ROC dla najwyższego stężenia mleczanów w dobie zabiegu, czyli w punkcie czasowym T4.

Tabela VIII. Wartości mleczanów w punkcie czasowym T4. Wskaźnik Judena.

Wskaźnik Youdena J (95% CI)	0,8519
Punkt odcięcia (95% CI) dla J	>3,55
Czułość (%) wartości punktu odcięcia	100,00
Swoistość (%) wartości punktu odcięcia	85,19

Stężenie mleczanów powyżej 3,55 mmol/L zwiększa ryzyko wystąpienia MACE.

## 5. Dyskusja

Operacje kardiochirurgiczne, mimo nieustannego postępu w medycynie, są nadal obciążone dużym ryzykiem powikłań pooperacyjnych. Śmiertelność okołoperacyjna u pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu wynosi około 2%, a u 5-7% chorych występują powikłania pooperacyjne w postaci udaru mózgu, zawału okołoperacyjnego mięśnia serca lub niewydolności nerek wymagającej dializoterapii. Pacjenci kwalifikowani do leczenia operacyjnego choroby niedokrwiennej serca są coraz starsi, obciążeni wieloma schorzeniami przewlekłymi. Istnienie wczesnych czynników prognostycznych wystąpienia poważnych powikłań pooperacyjnych mogłoby znacznie poprawić opiekę okołoperacyjną, zwiększyć przeżywalność pacjentów i skrócić czas hospitalizacji [33].

Celem badania było wskazanie klinicznej użyteczności oznaczania stężenia mleczanów we wczesnym okresie pooperacyjnym u pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu z użyciem krążenia pozaustrojowego. Dlatego do badania włączono tylko chorych ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego w trybie planowym, leczonych farmakologicznie w sposób typowy, którzy nie byli obciążeni poważnymi schorzeniami układowymi i u których wyjściowe stężenie mleczanów przed zabiegiem mieściło się w granicach normy.

Samo zastosowanie krążenia pozaustrojowego jest porównywane przez wielu autorów do klinicznie kontrolowanego wstrząsu. W związku z tym może być czynnikiem chorobotwórczym i może doprowadzić do dysfunkcji wielu narządów. Po zabiegu może wystąpić ARDS, przejściowa niewydolność nerek czy uszkodzenie nabłonka jelit.

Upośledzenie perfuzji narządowej jest spowodowane uogólnioną reakcją zapalną występującą po zabiegu kardiochirurgicznym której towarzyszy zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych i nadmierne gromadzenie płynu w tkankach. Uogólniona reakcja zapalna sprzyja również powstawaniu insulinooporności i hiperglikemii, a nadmiar glukozy ulega przekształceniu w procesie glikolizy beztlenowej w mleczany. Z tego względu wydawałoby się, że operacje wykonane bez użycia krążenia pozaustrojowego powinny być bezpieczniejsze dla pacjenta. Przynajmniej teoretycznie każde użycie krążenia pozaustrojowego powinno powodować wzrost stężenia mleczanów w okresie okołoperacyjnym. Tak się jednak w większości przypadków nie dzieje [33,34].

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu CORONARY przeanalizowano 4752 pacjentów (do CABG-2377 chorych i do OPCAB-2375 chorych) z chorobą niedokrwienną serca wymagającą leczenia operacyjnego z 79 ośrodków w 19 krajach. W badaniu tym porównano czy operacje pomostowania aortalno-wieńcowego bez użycia krążenia pozaustrojowego (OPCAB) będą miały mniejszą ilość poważnych powikłań pooperacyjnych (MACE) w porównaniu do zabiegów wykonanych w krążeniu pozaustrojowym (CABG). Obserwacje były prowadzone w krótkim 30 dniowym okresie i długim 5 letnim. W przeprowadzonym badaniu wzięto również pod uwagę doświadczenie chirurga przeprowadzającego dany typ zabiegu. Do głównego złożonego punktu końcowego (MACE) zaliczono: łączną ilość zgonów, udarów, zawałów i niewydolność nerek wymagającą dializoterapii. Średni wiek pacjentów wynosił 68 lat, a 81% chorych stanowili mężczyźni. Autorzy pracy nie wykazali w wyżej wymienionym badaniu znamienych różnic dotyczących ryzyka wystąpienia MACE pomiędzy operacją wykonaną na bijącym sercu i w krążeniu pozaustrojowym. Pomimo, że wielu autorów wykazuje w swoich pracach przewagę OPCAB nad CABG, należy jednak zwrócić uwagę na to, że badanie CORONARY przeanalizowało bardzo dużą grupę pacjentów więc wyniki wydają się bardziej wiarygodne. Badanie co prawda wykazało, że zabiegi wykonane bez krążenia pozaustrojowego wiążą się rzadziej z ostrą niewydolnością nerek, powikłaniami oddechowymi, koniecznością przetaczania krwi, krwawieniem okołoperacyjnym, skracają czas zabiegu i sztucznej wentylacji. Z drugiej jednak strony wykazano, że w czasie operacji OPCAB wykonuje się mniejszą liczbę pomostów w przeliczeniu na pacjenta oraz, że strategia ta skutkowała zwiększonym ryzykiem wczesnej powtórnej rewaskularyzacji.

W badaniu ROOBY (On-Pump versus Off-Pump), przeprowadzonym w latach 2002-2008, które również było randomizowane i wieloośrodkowe w 30 dniowej obserwacji nie wykazano istotnych różnic w złożonym punkcie końcowym, do którego zaliczono: zgon, reoperację, mechaniczne wspomaganie krążenia, udar, NZK, śpiączkę i niewydolność nerek. Natomiast lepsze wyniki złożonego punktu końcowego (zgon, ponowna rewaskularyzacja, zawał mięśnia serca) po roku obserwacji wykazano w grupie On-Pump [33,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44].

Powikłania pooperacyjne w badaniu własnym zostały nazwane grupą poważnych sercowych zdarzeń niepożądanych (MACE) jako złożony punkt końcowy badanej grupy pacjentów w okresie okołoperacyjnym. Podobne założenia są znane i używane w badaniach klinicznych w kardiologii [26,27,28,29,30,31,32].

Na potrzeby przedstawionej pracy Do MACE zaliczono takie kliniczne zdarzenia niepożądane jak: reinterwencja chirurgiczna, udar mózgu, niewydolność nerek, NZK i zgon. Wpływ na wystąpienie MACE miał wiek, zwiększony drenaż pooperacyjny oraz podwyższone stężenie mleczanów.

W przeprowadzanych badaniach klinicznych dotyczących kardiochirurgii również często używa się złożonych punktów końcowych. Przykładem jest wyżej wymienione wieloośrodkowe randomizowane badanie CORONARY czy ROOBY. Niektórzy badacze uważają, że nie powinno się używać złożonych punktów końcowych, ponieważ trudno jest później porównać wyniki badań różnych ośrodków, które mogą mieć różne i trudne do porównania złożone punkty końcowe. Niemniej jednak, jeżeli wszystkie te powikłania poza zgonem, występują razem czy osobno, powodują wydłużenie czasu hospitalizacji, zwiększenie kosztów leczenia i zmniejszenie komfortu życia pacjenta, to dlaczego nie połączyć ich w jedną grupę? Pytanie pozostaje otwarte. [33,35,45,46,47,48,49,50,51].

Granica między wiekiem średnim, a starością człowieka stale się zmienia. W krajach wysokorozwiniętych, intensywny rozwój medycyny doprowadził do znacznego wydłużenia średniej długości życia do ponad 75 lat u osób obu płci. Nie ma uniwersalnej definicji starości, a pojęcie starości jest stwierdzeniem bardzo względnym z uwagi na częste różnice wieku metrykalnego i biologicznego. Społeczeństwo się starzeje, a na świecie wzrasta liczba osób w wieku podeszłym (powyżej 80 r.ż.) co stanowi wyzwanie dla współczesnej kardiochirurgii. Wraz z wiekiem wzrasta zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego, która jest najczęstszą przyczyną zgonu u pacjentów po 65 roku życia. Choroba wieńcowa występuje u ok. 80% pacjentów >80 r.ż. Wiek jest jednym z czynników ryzyka zgonu lub powikłań okołoperacyjnych, nie tylko u pacjentów zakwalifikowanych do zabiegów chirurgicznych, ale przede wszystkim kardiochirurgicznych. W badaniu własnym na wydłużenie czasu hospitalizacji i wystąpienie MACE statystycznie istotny okazał się wiek >65 r.ż. W niektórych badaniach granica ta przesuwa się powyżej 70, a nawet >75r.ż. Analiza prawie 50 tys. zabiegów CABG w Niemczech wykazała istotnie zwiększoną liczbę powikłań pooperacyjnych powyżej 75r.ż. Jednak przeglądając piśmiennictwo należy zwrócić szczególną uwagę na punkty końcowe danego badania. Z wiekiem wzrasta ryzyko MACE, ale z drugiej strony rewaskularyzacja naczyń wieńcowych poprawia komfort życia lub nawet je przedłuża. Analiza rejestru kanadyjskiego APPROACH obejmującego ponad 20tys. pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową wykazało znamienne statystycznie przewagę leczenia inwazyjnego, w tym CABG nad leczeniem zachowawczym, mimo większego ryzyka wystąpienia MACE w grupie

pacjentów >70r.ż. przejawiającą się znaczną poprawą jakości życia i zwiększającą przeżywalność pacjentów. W piśmiennictwie można spotkać wiele badań wskazujących na mniejszą ilość MACE we wczesnym okresie po operacjach typu OPCAB w wieku podeszłym, ale dane te są niejednoznaczne i różnią się między ośrodkami. Wielu autorów podkreśla w swoich pracach wpływ doświadczenia kardiochirurga (ilość i rodzaj wykonywanych zabiegów rocznie) na wystąpienie MACE [52,53,54,55,56,57,58,59].

Podwyższone stężenie mleczanów w okresie okołoperacyjnym może być czynnikiem prognozującym rokowanie po zabiegach kardiochirurgicznych, ponieważ w wielu badaniach wykazano związek podwyższonego stężenia mleczanów ze wzrostem ilości powikłań pooperacyjnych, a co z tym związane, z wynikami leczenia, długością hospitalizacji oraz zwiększoną śmiertelnością. W dostępnym piśmiennictwie na szczególną uwagę zwraca fakt, że we wstrząsie septycznym stężenie mleczanów przekraczające 1,5mmol/l wiąże się już z gorszymi wynikami leczenia i ze zwiększoną śmiertelnością mimo, że wartość stężenia mleczanów mieści się jeszcze w granicach normy. Norma stężenia mleczanów w ośrodku, w którym było przeprowadzane badanie to 0,4-2,2mmol/l. Należy jednak pamiętać, że zakresy norm mogą się nieznacznie różnić między laboratoriami w różnych ośrodkach w zależności od stosowanego sprzętu, np. Radiometr ABL90 Series ma zakres normy dla mleczanów w przedziale 0,8-1,6mmol/l.

Demers i wsp. przeanalizowali dane 1376 pacjentów poddanych operacjom kardiochirurgicznym z użyciem krążenia pozaustrojowego. Wykazano w tym badaniu, że wzrost stężenia mleczanów >4mmol/l wiąże się ze statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań pooperacyjnych, włączając w to również zgon pacjenta. Toraman i wsp. przebadali 776 pacjentów, u których oznaczali stężenie mleczanów 30 min. po zabiegu kardiochirurgicznym. Podzielili pacjentów na dwie grupy. W pierwszej grupie znalazło się 534 chorych, u których stężenie mleczanów wynosiło do 2mmol/l. Do drugiej grupy zaliczono 242 chorych, u których stężenie mleczanów wynosiło >2mmol/l. Dane demograficzne i przebieg zabiegu były podobne w obu grupach. Z badania wynika, że przedłużony czas zaklemowania aorty, wydłużony czas krążenia i dodatni bilans płynowy po zakończeniu zabiegu związany jest ze wzrostem stężenia mleczanów >2mmol/l i wystąpieniem MACE czyli w wypadku w/w badania: konieczności założenia IABP, przetaczania KKCz, wydłużenia czasu hospitalizacji, oraz wzrostu ryzyka zgonu [11,12,18,19,20,21,22,23,24,25,45,46].

W badaniu własnym w grupie pacjentów poddanej pomostowaniu aortalno-wieńcowemu wykazano, że wzrost stężenia mleczanów w zerowej dobie pooperacyjnej  $>3,55$  mmol/l zwiększa szanse na wystąpienie MACE.

W czasie zabiegu kardiochirurgicznego i w okresie okołoperacyjnym może dochodzić do wzrostu stężenia mleczanów, zjawisko to nie jest jednak do końca poznane. Stężenie mleczanu jest zależne od równowagi między produkcją, a eliminacją. W piśmiennictwie można się spotkać z doniesieniami, że w głównej mierze wynika z szybkości powstawania mleczanu, ponieważ klirens wątrobowy wydaje się być zachowany nawet w przebiegu wstrząsu kardiogenego. Wzrost stężenia mleczanów w trakcie krążenia pozaustrojowego  $>3$  mmol/l jest najczęściej pierwszym uchwytym czynnikiem sugerującym niewystarczającą perfuzję tkankową. Z badań niektórych autorów wynika, że do zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu, a tym samym do hipoperfuzji tkanek może dochodzić nawet przy prawidłowym ABP i MAP. Pacjent po zabiegu kardiochirurgicznym, u którego w momencie przyjęcia na POP występuje stężenie mleczanów  $>4$  mmol/l powinien być od razu zakwalifikowany do grupy pacjentów zagrożonych wystąpieniem MACE i mieć rozszerzoną diagnostykę i monitorowanie. Dlatego tak ważne jest określenie markera prognostycznego wystąpienia powikłań pooperacyjnych, a przez to możliwość wczesnego wdrożenia dodatkowej diagnostyki i leczenia mimo, że klinicznie pacjent w okresie okołoperacyjnym wydaje się być jeszcze stabilny hemodynamicznie [24,46,60,61,62,63,64].

W trakcie krążenia pozaustrojowego akcja serca zostaje zatrzymana przez podanie roztworu kardiopleginy do naczyń wieńcowych. W komórkach mięśnia serca rozpoczyna się beztlenowy szlak metaboliczny. W wielu pracach udowodniono, że wydłużony czas krążenia i zaklemowania aorty ma wpływ na wzrost stężenia mleczanów w okresie okołoperacyjnym [24,46,65,66].

Na hipoperfuzję mają wpływ również inne czynniki jak: średnie ABP, stężenie hemoglobiny czy wartość hematokrytu. Przyjmuje się, że wartość hematokrytu do 25% podczas hemodylucji w czasie krążenia pozaustrojowego jest najniższą wartością bezpieczną. Niektórzy autorzy udowodnili, że hemodylucja  $< 25\%$  jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoperfuzji, niedotlenienia tkanek i pooperacyjnej niewydolności nerek po zabiegu kardiochirurgicznym.

Habib i wsp. w swoim badaniu u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych, wykazał, że HCT  $< 22\%$  w trakcie krążenia pozaustrojowego wiąże się ze znacznym wzrostem

ryzyka MACE. W badaniu własnym u kilkanastu osób odnotowano  $HCT < 25\%$  w trakcie krążenia pozaustrojowego, ale nie miało to wpływu na długość hospitalizacji. Wykazano natomiast, że wyjściowe stężenie hemoglobiny w dniu zabiegu, przed indukcją znieczulenia miało wpływ na długość hospitalizacji [24,45,46,66,67,68,69,70].

Niektórzy autorzy w swoich badaniach podkreślają fakt, że stosowanie zbyt wysokich dawek norepinefryny (Levonoru) w okresie okołoperacyjnym w celu podniesienia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z hipotonią może powodować zaburzenia perfuzji narządowej w tym nerek, wątroby czy jelit i wzrost stężenia mleczanów. Autorzy: Morimatsu, H., Uchino et al. w swoim badaniu porównali dwie 100 osobowe grupy pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych. Jedna grupa z hipotonią pozabiegową ( $MAP < 70\text{mmHg}$ ), a druga z prawidłowym ABP. Pomimo stosowania stałego wlewu norepinefryny w dawce  $7.3 \pm 6.4 \mu\text{g}/\text{min}$ , nie wykazano istotnych różnic we wzroście stężenia kreatyniny i wyąpienia MACE w okresie pooperacyjnym pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów. W niektórych badaniach konieczność stosowania epinefryny (adrenaliny) częściej wiązała się ze wzrostem stężenia glukozy i mleczanów we krwi. W badaniu własnym wykazano, że konieczność włączenia Levonoru i /lub adrenaliny w okresie okołoperacyjnym w sposób statystycznie istotny wpływa na przedłużenie czasu hospitalizacji. Konieczność zastosowania kontrapulsacji wewnątrzortalnej (IABP) również w sposób istotny statystycznie przedłużyło czas hospitalizacji. Niestety nie zawsze utrzymanie prawidłowego ABP i MAP wiąże się z prawidłowym przepływem krwi w mikrokrążeniu. Potwierdzają to badania z ostatnich lat [71,72,73,74,75,76].

W piśmiennictwie można spotkać się z terminem terapii ukierunkowanej na cel- GDT (Goal Directed Therapy). Rozszerzeniem koncepcji GDT jest PGDT – Perioperative Goal Directed Therapy czyli okołoperacyjna terapia ukierunkowana na cel. Jest to koncepcja terapeutyczna mająca na celu obniżenie śmiertelności, ograniczenie liczby poważnych powikłań pooperacyjnych (MACE), poprawę wyników leczenia oraz skrócenie czasu hospitalizacji. W 2009r. w New England Journal of Medicine ukazał się artykuł, w którym przedstawiono analizę śmiertelności w grupie pacjentów, u których wystąpiły poważne powikłania w okresie pooperacyjnym. Różnica śmiertelności między szpitalami była ogromna, prawie 100%. Autorzy wykazali w badaniu, że szpitalach z niską śmiertelnością u pacjentów z powikłaniami pooperacyjnymi wcześniej rozpoznawano zagrożenie i wdrażano skuteczne leczenie. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na pacjentów z dużym ryzykiem przedoperacyjnym i pamiętać, że przebieg śródoperacyjny może modyfikować ryzyko.

Nieskuteczna protekcja mięśnia serca czy niepełna rewaskularyzacja mogą zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań w okresie okołoperacyjnym. Udowodniono w wielu badaniach, że warunkiem sukcesu terapeutycznego jest wczesne rozpoznanie potencjalnego zagrożenia wystąpienia poważnych powikłań pooperacyjnych. W tym celu przydatne może okazać się oznaczanie stężenia mleczanów, monitorowanie hemodynamiczne, ocena diurezy godzinowej i drenażu pooperacyjnego. Podstawowym celem terapii PGDT u pacjentów w czasie trwania zabiegu CABG i we wczesnym okresie pooperacyjnym jest utrzymanie prawidłowego rzutu serca, prawidłowej perfuzji tkanek i poprawa bilansu tlenowego. Utrzymujące się niedotlenienie tkanek prowadzi do upośledzenia funkcji komórek. Jeżeli dotyczy to komórek śródbłonna naczyń, to dochodzi do wazoplegii, zaburzeń w mikrokrążeniu i w konsekwencji do niewydolności wielonarządowej. Niewydolne narządy nie będą odpowiadały prawidłowo na optymalizację terapii. Optymalizacja terapii ma kluczowe znaczenie w kardiochirurgii i powinna się zacząć już na etapie konsultacji anestezyjologicznej i przygotowania pacjenta do zabiegu [24,61,77,78,79,80,81,82,83,84,85].

Tachykardia  $>120/\text{min}$  przy przyjęciu na salę pooperacyjną jest uznawana przez wielu autorów za niezależny czynnik wzrostu śmiertelności we wczesnym okresie pooperacyjnym. Tachykardia wynika najczęściej z kompensacji niskiej objętości wyrzutowej serca i /lub jest związana ze stosowaniem amin katecholowych. W badaniach innych autorów można się spotkać z wartością  $\text{HR}>100/\text{min}$ . uznawaną jako punkt odcięcia dla wzrostu śmiertelności pooperacyjnej. W badaniu własnym wykazano, że  $\text{HR}>80/\text{min}$ . w momencie przyjęcia na salę pooperacyjną istotnie statystycznie wpływa na długość hospitalizacji, ale nie na wystąpienie MACE [83,86,87,88].

W badaniu własnym wykazano, że zmniejszona ilość diurezy miała statystycznie istotny wpływ na czas hospitalizacji. Ostre uszkodzenie nerek –AKI (Acute Kidney Injury) jest zespołem zaburzeń klinicznych, do których wg. KDIGO 2012 zalicza się: wzrost stężenia kreatyniny o  $0,3 \text{ mg/dl}$  ( $26,5\text{mmol/l}$ ) w ciągu 48h, lub 1,5- krotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 7 dni, lub diureza  $<0,5\text{ml/kg/h}$  przez 6h. AKI jest często zaliczany w wielu badaniach klinicznych do złożonych punktów końcowych (MACE). U pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych najczęściej, we wczesnym okresie pooperacyjnym, dochodzi do przednerkowej niewydolności nerek. Może to mieć związek z: hipotonią, zmniejszeniem rzutu serca (zmniejszenie rzutu serca o 15-20% może doprowadzić do zmniejszenia przepływu krwi przez nerki o 50%), zmniejszeniem efektywnej objętości krwi



krążącej, wzrostem ciśnienia śródbrzusznego, a także koniecznością stosowania amin presyjnych czy IABP [17,89,90,91,92,93].

## **6. WNIOSKI:**

- Stężenie mleczanów może być wykorzystane jako czynnik prognostyczny w okresie pooperacyjnym
- Jedynym niezależnym czynnikiem określającym długość pobytu pacjenta było stężenie mleczanów w punkcie czasowym T4
- Niezależne czynniki ryzyka wystąpienia MACE to stężenie mleczanów w punkcie czasowym T4, wiek pacjenta oraz drenaż pooperacyjny.

## 7. Piśmiennictwo:

1. Sobczak S., Lelonek M., EuroSCORE II — nowy model oceny ryzyka operacyjnego u chorych kwalifikowanych do zabiegów kardiochirurgicznych na tle dotychczas stosowanych, *Folia Cardiologica Excerpta* 2012, tom 7, nr 3, 146–151
2. <http://www.euroscore.org/calc.html>, dnia 21.10.2018
3. Fourth EACTS Adult Cardiac Surgical Database Report 2010; 150–158.
4. Zembala M. Rethinking EuroSCORE — how can we redefine surgical risk to diminish intraoperative complications. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 130.
5. Nashef S. The New EuroScore Project. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 128–129.
6. Wendt D., Osswald B., Kayser K. i wsp. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88: 468–475.
7. Dewey T., Brown D., Ryan W., Herbert M., Prince S., Mack M. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135: 180–187.
8. Nashef S., Roques F., Sharples L., Nilsson J., Smith C., Lockowandt U. EUROSCORE II. Abstracts 25th EACTS Meeting, *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2011; 13: 73.
9. Lee D., Buth K., Martin B., Yip A., Hirsh G. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation* 2010; 121: 973–978.

10. Vahanian A., Alfieri O., Al-Attar N. i wsp. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34: 1–8.
11. Cecconi M., De Backer D., Antonelli M., Baele R., Bakker J., Hofer C., Jaeschke R., Mebazza A., Pinsky M.R., Teboul J.L., Vincent J.L., Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 2014; 40: 1795–1815
12. Jankowski M.: Wstrząs i monitorowanie hemodynamiczne: podsumowanie stanowiska grupy roboczej European Society of Intensive Care Medicine 2014. *Med. Prakt.*, 2015; 3: 16–25
13. <http://www.encyclopedia.com/people/food-and-drink/food-and-cooking-biographies/johannes-wislicenus>, dnia 26.07.2016
14. [https://simple.wikipedia.org/wiki/Carl\\_Wilhelm\\_Scheele](https://simple.wikipedia.org/wiki/Carl_Wilhelm_Scheele) Wikipedia The Free Encyclopedia. Lactic acid, dnia 26.07.2016
15. Biochemia Harpera, Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes Victor W. Rodwell, Wyd. Lekarskie PZWL, 1995, Wydanie: III, str 237,
16. Stany nagłe, Tomasz Hryniewiecki, Medical Tribune Polska Wydawnictwo, Warszawa 2011, wyd.2 str 142-144
17. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2010, Szczeklik A., Kraków 2010 wyd.2, medycyna praktyczna, Str.1258-1259, 1271-1274
18. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR (2012) Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock* 38:4–10

19. Ali Jabbari, Nadia Banihashem, Ebrahim Alijanpour, Hamid Reza Vafaey, Hakimeh Alereza, Seyed Mozafar Rabiee, Serum lactate as a prognostic factor in coronary artery bypass graft operation by on pump method, *Caspian J Intern Med*. 2013 Spring; 4(2): 662–666.
20. Marjan Joudi, Mehdi Fathi, Ghasem Soltani, Azra Izanloo, Factors Affecting on Serum Lactate After Cardiac Surgery, *Anesth Pain Med*. 2014 Oct; 4(4): e18514.
21. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, et al. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum*. 2004;7(2):E155–9.
22. Suzette M, Lourdes SR, Juliet J. Lactate level as an early prognostic marker of major adverse events in pediatric open heart surgery. *Phil Heart Center J* . 2012;16(2):27–34.
23. Şahin Yılmaz, Nurgül Yurtseven, Abdullah Kemal Tuygun, Yasemin Yavuz, Sevim Canik. Hyperlactatemia after coronary artery bypass surgery: risk factors and effect on mortality, *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2011;19(1):30-35
24. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care* 2006;10:R167
25. Naik R, George G, Karuppiyah S, Philip MA. Hyperlactatemia in patients undergoing adult cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: Causative factors and its effect on surgical outcome. *Ann Card Anaesth* 2016;19:668-75
26. Kevin E. Kip, Kim Hollabaugh, RN, Oscar C. Marroquin, David O. Williams, Problem With Composite End Points in Cardiovascular Studies, *Journal of the American College of Cardiology*, 2008;51:701–7
27. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery, *Journal of the American College of Cardiology*, VOL. 64, NO. 22, 2014

28. Hermans WR, Foley DP, Rensing BJ, et al. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty. CARPORT and MERCATOR study groups. *Am J Cardiol* 1993;72:14–20.
29. Paul S. Myles, MB BS, MPH, MD, FCARCSI, FANZCA, FRCA, Meaningful Outcome Measures in Cardiac Surgery, *The Journal of ExtraCorporeal Technology*, 2014;46:23–27
30. Myles PS, Devereaux PJ. Pros and cons of composite endpoints in anesthesia trials. *Anesthesiology*. 2010;113:776–8.
31. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ*. 2005;330:594–6.
32. Aldrovandi A, Maffei E, Seitun S, Martini C, Berti E, Grilli R, Messalli G, Weustink AC, Mollet NR, Nieman K, Ardissino D, de Feyter PJ, Krestin GP, Cademartiri F. Major adverse cardiac events and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography coronary angiography in an outpatient population with suspected or known coronary artery disease. *J Thorac Imaging*. 2012 Jan;27(1):23-8.
33. Andre Lamy, P.J. Devereaux, et al. Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *N Engl J Med* 2012; 366:1489-1497
34. Dariusz Szurlej, Porównanie wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych u chorych poddanych operacjom pomostowania naczyń wieńcowych serca bez i z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, Rozprawa habilitacyjna, ŚAM w katowicach, Supl. 57, 2003
35. Andre Lamy, P.J. Devereaux, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med* 2016; 375:2359-2368

36. A. Laurie Shroyer, Frederick L. Grover, Brack Hattler, Joseph F. Collins, Gerald O. McDonald, Elizabeth Kozora, John C. Lucke, Janet H. Baltz, Dimitri Novitzky, On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery, *N Engl J Med* 2009; 361:1827-1837
37. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;102:188-203
38. Puskas J, Cheng D, Knight J, et al. Off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis and consensus statement from the 2004 ISMICS consensus conference. *Innovations* 2005;1:3-27
39. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Djaiani G, et al. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:872-882
40. van Dijk D, Diephuis JC, Nierich AP, Keizer AM, Kalkman CJ. Beating heart versus conventional cardiopulmonary bypass: the Octopus experience: a randomized comparison of 281 patients undergoing coronary artery bypass surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:167-170
41. Widimsky P, Straka Z, Stros P, et al. One-year coronary bypass graft patency: a randomized comparison between off-pump and on-pump surgery angiographic results of the PRAGUE-4 trial. *Circulation* 2004;110:3418-3423
42. Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004;350:21-28
43. Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, et al. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005;112:Suppl:I-338

44. Al Ruzzeh S, George S, Bustami M, et al. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:1365-1365
45. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 2082-2086.
46. Mirosław Wilczyński, Łukasz Krzych, Danuta Gierek, Krzysztof Białek, Andrzej Bochenek, Impact of selected factors on changes of perioperative blood lactate concentration, in patients undergoing on-pump coronary bypass surgery, *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2009; 6 (2): 112–117
47. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA* 2004;291:1841-1849
48. Legare JF, Buth KJ, King S, et al. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation* 2004;109:887-892
49. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, et al. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in collaboration with the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2005;111:2858-2864
50. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, et al. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med* 2003;348:394-402
51. Straka Z, Widimsky P, Jirasek K, et al. Off-pump versus on-pump coronary surgery: final results from a prospective randomized study PRAGUE-4. *Ann Thorac Surg* 2004;77:789-793



52. DeMaria RG, Carrier M, Fortier S, Martineau R, Fortier A, Cartier R, et al. Reduced mortality and strokes with off-pump coronary artery bypass grafting surgery in octogenarians. *Circulation*. 2002;106:15–110.
53. Al-Ruzzeh S, George S, Yacoub M, Amrani M. The clinical outcome of off-pump coronary artery bypass surgery in the elderly patients. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2001;20:1152–56. doi: 10.1016/S1010-7940(01)00978-2.
54. Krzysztof Bielecki, Anna Kaniewska, Wiek jako czynnik ryzyka leczenia chirurgicznego chorych w podeszłym wieku, *Postępy Nauk Medycznych* 11/2008, s. 708-711
55. Skiba J, Niewiński P, Ponikowski P, Banasiak W, Stabilna choroba wieńcowa w podeszłym wieku – rewaskularyzacja. *Medycyna po Dyplomie* 2011;(20); 3(180): 56-63
56. Graham MM, Norris CM, Galbraith PD i wsp. Quality of life after coronary revascularization in the elderly. *Eur. Heart J*. 2006;27:1690-1698.
57. Fredrich I, Simm A, Kotting J i wsp. Cardiac Surgery in the Elderly Patient. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 June; 106(25):416-422.
58. Palmerini T, Barlocco F, Santarelli A i wsp. A comparison between coronary artery bypass grafting surgery and drug eluting stent for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in elderly patients (aged >75 years). *Eur. Heart J*. 2007;28:2714-2719.
59. Hayrettin Tekumit , Kemal Uzun , Ali Rıza Cenal , Cenk Tataroglu , Adil Polat , Esat Akinci, Determinants of mortality in patients requiring prolonged intensive care unit stay after elective isolated on-pump coronary artery bypass grafting surgery, *Kardiolog Pol* 2010; 68: 257-262
60. Wechsler AS. Implication of myocardial lactate metabolism during CABG (Ando et al.) *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 208-209.

61. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* 345:1368–137
62. Hernandez G, Castro R, Romero C, de la Hoz C, Angulo D, Aranguiz I, Larrondo J, Bujes A, Bruhn A(2011) Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: Is it really septic shock? *J Crit Care* 26:435.e9–14
63. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbeijtel J, Bakker J, van Bommel J (2014) Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock\*. *Crit Care Med* 42:e96–e105
64. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR (2012) Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock* 38:4–10
65. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-1450.
66. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest* 2003; 123: 1361-1366.
67. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 784-791.
68. Ranucci M, Romitti F, Isgro G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, Ditta A. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2213-2220.

69. Chiolero RL, Revelly JP, Leverve X, et al. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit Care Med*. 2000;28:3784–91. [PubMed]
70. Ali Jabbari, Nadia Banihashem, Ebrahim Alijanpour, Hamid Reza Vafaey, Hakimeh Alereza, Seyed Mozafar Rabiee, Serum lactate as a prognostic factor in coronary artery bypass graft operation by on pump method, *Caspian J Intern Med*. 2013 Spring; 4(2): 662–666.
71. Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997; 25: 1693-1699.
72. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Cohen G, Borger MA, Mickle DA. Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1925-1930.
73. Boldt J, Piper S, Murray P, Lehmann A. Case 2-1999. Severe lactic acidosis after cardiac surgery: sign of perfusion deficits? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 220-224.
74. Mekontso-Dessap A, Houel R, Soustelle C, Kirsch M, Thebert D, Loisanse DY (2001) Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 71:1428–1432
75. Kristof AS, Magder S (1999) Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 27:1121–1127
76. Hiroshi Morimatsu, Shigehiko Uchino, John Chung, Rinaldo Bellomo, ,Jai Raman, Brian Buxton, Norepinephrine for hypotensive vasodilatation after cardiac surgery: impact on renal function, *Intensive Care Med* (2003) 29: 1106.
77. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 1368-1375.

78. Cecconi M, Rhodes A. Goal-Directed Therapy: Time to Move on? *Anesth Analg*. 2014;119(3):516-8.
79. Marik PE, Desai H. Goal Directed Fluid Therapy. *Curr Pharm Design*. 2012;18(38).
80. Ewa Kucewicz, Rafał Drwiła, Karol Krawczyk, Wojciech Kruczak, Jacek Prokopowicz, Krzysztof Toczek, Ewa Urbańska, Mirosław Ziętkiewicz, Hanna Misiołek, Piotr Knapik, Goal directed therapy – prevention of the complications in the early postoperative period, *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2011; 8 (3): 374–378
81. Krzysztof Kusza, Terapia ukierunkowana na cele (GDT) – refleksja, czy nadszedł już czas, aby ochłoniąć?, *Anestezjologia i Ratownictwo* 2017; 11: 117-126,
82. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, Chioléro RL. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 2235-2240.
83. Ranucci M, Ballotta A, Castelvechio S, Baryshnikova E, Brozzi S, Boncilli A; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Intensive care unit admission parameters improve the accuracy of operative mortality predictive models in cardiac surgery. *PLoS One* 2010; 5: e13551.
84. Poeze M, Greve JW, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care* 2005; 9: R771-R779.
85. Magder S, Potter BJ, Varennes BD, Doucette S, Fergusson D; Canadian Critical Care Trials Group. Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids. *Crit Care Med* 2010; 38: 2117-2124.
86. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med*, 2011; 37: 290–301.

87. Tomasz Zieliński, Ostra niewydolność serca — co wiadomo, co można ustalić i czego się nie dowiemy na podstawie badań rejestrowych?, *Kardiologia Polska* 2011; 69, 10: 1006–1007
88. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Lee JC, et al. (1997) ICU admission score for predicting morbidity and mortality risk after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 64: 1050–1058. TL Higgins FG Estafanous FD Loop GJ Beck JC Lee 1997 ICU admission score for predicting morbidity and mortality risk after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 64: 1050–1058
89. Wojciech Dąbrowski, Zmiany ciśnienia śródbrzusznego u chorych poddanych chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2/2007, s. 80-84
90. KDIGO, wytyczne 2012. <https://kdigo.org/guidelines/>, dnia 14.10.2017
91. Bailey J, Shapiro M: Abdominal compartment syndrome. *Crit Care* 2000; 4: 23-29.
92. Shafik A, El-Sharkawy A, Sharaf WM: Direct measurement of intra-abdominal pressure in various conditions. *Eur J Surg* 1997; 163: 883-887.
93. Piotr Kołsut, Kazimierz Suwalski, Franciszek Majstrak, Jerzy Lichomski, Krzysztof Kuśmierski, Teresa Partyka, Grzegorz Religa, Zbigniew Kacprzyk, Ryszard Jackowski, Pomostowanie tętnic wieńcowych z zastosowaniem technik mniej inwazyjnych, *Nowa Medycyna* 2/1999, s. 35-40

## 8. STRESZCZENIE

**Wstęp:** Pacjenci poddawani operacjom pomostowania aortalno- wieńcowego są coraz starsi i często obciążeni wieloma chorobami towarzyszącymi. Znajomość czynników prognostycznych i ich wykorzystanie w okresie okołoperacyjnym ma coraz większe znaczenie. Stężenie mleczanów we krwi tętniczej zależy od wielu czynników, ale najczęściej po zabiegu kardiochirurgicznym jest wynikiem hipoksji tkankowej, dlatego może mieć istotne znaczenie prognostyczne w okresie okołoperacyjnym.

**Cel:** Monitorowanie stężenia mleczanów w okresie pooperacyjnym jako czynnika prognostycznego wystąpienia MACE oraz czy stężenie mleczanów ma związek z długością hospitalizacji.

**Material i metody:** Praca miała charakter retrospektywny. Badaniem objęto 115 chorych obojga płci, poddanych zabiegom pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w trybie planowym. W badaniu przeanalizowano dane demograficzne i kliniczne pacjentów przed zabiegiem jak: wiek, płeć, obecność chorób towarzyszących, frakcję wyrzutową (EF), stężenie mleczanów, stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu, a także śródoperacyjne jak: czas krążenia, zaklepowania aorty, stężenie mleczanów, stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu. Oznaczano stężenie mleczanów we krwi tętniczej przed i po indukcji znieczulenia, w czasie krążenia pozaustrojowego, po przyjęciu na POP, w zerowej dobie przynajmniej 5-krotnie i w pierwszej dobie po zabiegu.

**Wyniki:** Po przeanalizowaniu zebranych danych stwierdzono, że zwiększone stężenie mleczanów, wiek pacjentów i zwiększony drenaż pooperacyjny mają wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia MACE. Natomiast HR przy przyjęciu na POP, wiek, wyjściowe stężenie hemoglobiny oraz konieczność włączenia wlewu Adrenaliny i/lub Levonoru na sali operacyjnej lub pooperacyjnej miały wpływ na wydłużenie czasu hospitalizacji.

**Wnioski:** Stężenie mleczanów może być wykorzystane jako czynnik prognostyczny w okresie okołoperacyjnym, ponieważ ze wzrostem stężenia mleczanów wzrasta ryzyko wystąpienia MACE i przedłużenia czasu hospitalizacji.

**Słowa kluczowe:** mleczały, CABG, MACE, krążenie pozaustrojowe.

## 9. ABSTRACT

**Background:** Patients undergoing coronary artery bypass surgery are getting older and are often burdened with many associated diseases. Knowledge of prognostic factors and their use in the perioperative period is increasingly important. Arterial blood lactate concentration depends on many factors, but most often after cardiac surgery is the result of tissue hypoxia, so it may have significant prognostic significance in the perioperative period.

**Objectives:** Monitoring of lactate concentrations in the postoperative period as a predictor factor of MACE and to find out whether lactate levels are related to time of the hospitalization.

**Material and Methods:** To the retrospective study enrolled 115 patients of both sexes undergoing elective CABG. In the study, the demographic and clinical data of the patients before the procedure such as age, sex, presence of accompanying diseases, EF, lactate concentration, hemoglobin and hematocrit, as well as intraoperative parameters such as cardiac circulation, aortic clotting, lactate concentration, hemoglobin and hematocrit were analyzed. The concentration of lactate in arterial blood was measured before and after induction of anesthesia, at the time of extracorporeal circulation, after admission to ITU, at least 5 times during first 24 hours, and on the first postoperative day.

**Results:** After analyzing the collected data, increased lactate concentration, age of patients, and increased postoperative drainage as a independently increasing the risk of MACE ascertained factors. On admission to the ITU: age, HR, initial concentration of hemoglobin, Adrenaline and/or Levonor in the operating room or ITU significantly increased the hospitalization time.

**Conclusion:** Lactate concentration can be used as a prognostic factor in the perioperative period, as the risk of MACE and prolonged hospitalization increases with increasing lactate concentration.

**Key words:** lactate, CABG, MACE, cardiopulmonary bypass